

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
KOMMISSARISCHER LEITER PROF. DR. REINHARD ANDREESEN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapie in Ruanda
Eine klinische Studie an 189 Patienten

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Theresia Dürr

2011

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
KOMMISSARISCHER LEITER PROF. DR. REINHARD ANDREESEN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapie in Ruanda
Eine klinische Studie an 189 Patienten

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Theresia Dürr

2011

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernd Salzberger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Jilg
Tag der mündlichen Prüfung:	01. Dezember 2011

Meinen Eltern

und

Pater Hermann Schulz

in Bewunderung für seine Arbeit in Ruanda

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	HIV-Infektion und AIDS.....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Chronologie der Erkrankung.....	1
1.1.3	Virologie: Struktur und Aufbau des HI-Virus.....	3
1.1.4	Virologie: HIV-Lebenszyklus.....	5
1.1.5	Immunpathogenese und klinischer Verlauf der Erkrankung.....	6
1.1.6	Epidemiologie: Übertragungswege im globalen Vergleich.....	8
1.1.7	Epidemiologie in Zahlen.....	12
1.2	Antiretrovirale Therapie.....	13
1.2.1	Chronologie.....	13
1.2.2	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs).....	14
1.2.3	Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs).....	16
1.2.4	Proteaseinhibitoren (PIs).....	16
1.2.5	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs).....	17
1.2.6	Fusionsinhibitoren.....	19
1.2.7	Therapieziele.....	19
1.2.8	Therapieerfolge im globalen Vergleich.....	21
1.3	HIV und AIDS in Ruanda.....	22
1.3.1	Epidemiologie.....	22
1.3.2	Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie.....	22
1.3.3	Schwierigkeiten im Kampf gegen HIV/AIDS.....	24
1.4	Hintergrund: Motivation zur Doktorarbeit.....	24
2	Methoden.....	27
2.1	Auswahl der Patienten.....	27
2.1.1	Einschlusskriterien.....	27
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	27
2.2	Behandlung.....	28
2.3	Untersuchungsmethoden.....	28
2.4	Laborchemische Untersuchungen.....	29
2.5	Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse.....	30
2.6	Beurteilung des Therapieerfolges.....	30
2.7	Statistische Auswertung.....	31

3	Ergebnisse.....	33
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	33
3.1.1	Vorbehandlung mit Cotrimoxazol.....	34
3.1.2	Antiretrovirale Medikation.....	34
3.2	Immunologische Wirksamkeit.....	37
3.3	Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche.....	38
3.3.1	Klinisch relevante Nebenwirkungen.....	38
3.3.2	Laborchemische Veränderungen.....	41
3.4	Klinische Wirksamkeit.....	43
3.4.1	Klinische Evaluation gemäß der WHO-Stadien.....	43
3.4.2	Verlauf von Gewicht und BMI.....	47
3.4.3	Karnofsky-Index.....	49
3.4.4	Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen.....	50
3.4.5	HIV und Tuberkulose.....	52
4	Diskussion.....	53
4.1	Demographische Charakteristika im globalen Vergleich.....	53
4.2	Immunologischer Therapieerfolg.....	54
4.3	Viruslastmessung in ressourcenarmen Ländern.....	57
4.4	Klinischer Therapieerfolg.....	58
4.5	Armut und hohe Krankheitslast in ressourcenarmen Ländern.....	59
4.6	Tuberkulose als wichtige Koinfektion.....	60
4.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Therapieabbrüche.....	61
4.8	Loss to follow-up und Letalität.....	65
5	Zusammenfassung.....	67
I	Anhang.....	69
II	Abkürzungsverzeichnis.....	73
III	Verzeichnis der Diagramme.....	75
IV	Tabellenverzeichnis.....	75
V	Literaturverzeichnis.....	77
VI	Danksagung.....	95
VII	Curriculum Vitae.....	97

1 Einleitung

1.1 HIV-Infektion und AIDS

1.1.1 Definition

Die Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus HIV (*human immunodeficiency virus*), einem Retrovirus, führt zu einem Defekt der zellulären Immunität. Die Ausbildung der Immunschwäche beruht auf der kontinuierlichen Zerstörung CD4-positiver T-Lymphozyten und der beeinträchtigten Nachreifung immunkompetenter T-Zellen. Letztlich kann die Infektion zum Auftreten opportunistischer Infektionen und maligner Erkrankungen führen, welche das Vollbild AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) definieren. Wenngleich die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression interindividuell stark variiert, so wird die Zeitspanne von der initialen Infektion bis zum Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen im Median auf 10 Jahre bemessen. Die Variabilität der Krankheitsmanifestation wird durch die Virulenz des Erregers und die Disposition des Wirtsorganismus bestimmt. Das Risiko für die Entwicklung opportunistischer Infektionen steigt mit dem Abfall CD4-positiver Zellzahlen im Blut. Sinkt die Zahl der CD4-Zellen auf unter 200/μl ab, so muss mit dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen gerechnet werden (138).

Zur Klassifikation der Erkrankung hat sich das im Jahre 1993 revidierte Schema der CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) etabliert (36). Diese Stadieneinteilung berücksichtigt sowohl klinische als auch laborchemische Veränderungen. Das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen entspricht der klinischen Kategorie C (siehe Anhang 1).

In Entwicklungsländern wird aus Praktikabilitätsgründen in erster Linie die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO angewandt (siehe Anhang 2).

1.1.2 Chronologie der Erkrankung

Zur Evolution der HIV-Infektion und der Ausbreitung zur AIDS Epidemie existieren zahlreiche Hypothesen. Aufgrund des gehäuftten Auftretens opportunistischer Infektionen (*Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, Candidiasis) und seltener Neoplasien (Kaposi-Sarkom) bei jungen homosexuellen Männern in San Francisco und New York wurde HIV/AIDS erstmals im Jahre 1981 als eigenständige Entität erkannt (84, 143, 201). Bald zeigte sich, dass auch andere Bevölkerungsgruppen, vor allem i.v.-Drogenabhängige, Hämophilie-Erkrankte, Empfänger von Blutprodukten, Neugeborene betroffener Mütter als auch Immigranten aus

Zentralafrika oder Haiti ähnliche Symptome aufwiesen (28, 29, 30, 33, 35). Epidemiologische Beobachtungen postulierten die Übertragbarkeit des infektiösen Agens durch sexuellen Kontakt, diaplazentaren Übertritt sowie durch Blutprodukte (26).

Allgemein anerkannt als Entdecker des HI-Virus sind heute die Forscher um Luc Montagnier am Institut Pasteur: 1983 gelang ihnen die Isolierung des ursächlichen Retrovirus aus Lymphozyten eines jungen Homosexuellen mit den Krankheitszeichen des Lymphadenopathie-Syndroms (9, 119). Das Virus erhielt die Bezeichnung *lymphadenopathy associated virus (LAV)* (44). Auch das Forscherteam um Robert Gallo vom amerikanischen National Cancer Institute und später die Forschungsgruppe unter Leitung von Jay Levy an der University of California in San Francisco konnten HIV isolieren (78, 89, 182).

Ein zweiter Virustyp, HIV-2, wurde in Westafrika entdeckt (42). Serologische Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen das nun als HI-Virus bekannte Agens erlaubten die Erkennung infizierter Individuen bereits vor der Manifestation AIDS-definierender Erkrankungen (17, 197, 199). HIV-Isolate konnten aus Ejakulat und Vaginalsekret gewonnen werden, wodurch die Bedeutung des Sexualkontaktes als wichtiger Infektionsmodus untermauert werden konnte (97, 248).

Retrospektive serologische Analysen erlaubten die Detektion der vermutlich ersten Infektion in Zaire. Die Blutprobe datierte aus dem Jahre 1959 (162). Als möglicher Vorläufer des HI-Virus kommt das zoophile SI-Virus (*simian immune deficiency virus*) in Betracht, welches Schimpansen und andere in Zentralafrika beheimatete Primaten als Hauptwirt infiziert (103, 175). Es ist anzunehmen, dass das jeweilige Primaten-spezifische Virus im natürlichen Wirt als apathogener Erreger auftritt, während die Transmission auf eine andere Spezies eine Modifikation der Virulenz bedingt. Wie das Virus auf den Menschen übertragen wurde, bleibt unklar. Möglicherweise erfolgte die Infektion bei der Jagd auf infizierte Tiere. Es wurde außerdem spekuliert, ob verunreinigter Polio-Schluckimpfstoff das Überschreiten der Artgrenze ermöglicht haben könnte. Demnach wurden im Gebiet des ehemaligen Belgisch-Kongo Schimpansennieren zur Vermehrung des Impfstoffes verwendet, wodurch SIV auf den Menschen übertragen wurde und zum HIV mutierte (101). Im Februar 2000 wurde eine Probe der verteilten Schluckimpfung gefunden und untersucht. Dabei zeigten sich weder Spuren von HIV noch SIV (13).

1.1.3 Virologie: Struktur und Aufbau des HI-Virus

HIV ist die vom *International Committee on Taxonomy of Viruses* im Jahre 1986 empfohlene Bezeichnung, welche frühere Vorschläge zur Nomenklatur wie *Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV)*, *humanes T-Zell-Leukämie-Virus III (HTLV-III)* oder *AIDS-assoziiertes Retrovirus (ARV)* ersetzte (89).

Bisher sind zwei verschiedene humanpathogene Typen bekannt: HIV-1 und HIV-2. Beide können weiter in Subtypen unterteilt werden, die regional unterschiedlich häufig auftreten. HIV-1 kommt in drei Subtypen vor: M (*Major Group*), N (*New*) und O (*Outlier*). Der Subtyp M umfasst die Varianten A bis K. In Mitteleuropa und Nordamerika herrscht der Subtyp HIV-1B vor. In Zentralafrika sind alle Subtypen vertreten. HIV-1A, -1C und -1D dominieren in Ostafrika. Während HIV-1 als Verursacher der AIDS-Pandemie weltweit verbreitet ist, hat HIV-2 weitaus geringere epidemiologische Bedeutung: Die Ausbreitung beschränkt sich im Wesentlichen auf Westafrika.

Das humane Immundefizienzvirus HIV gehört zur Familie der Retroviren und Gattung der Lentiviren. Retroviren sind eine Gruppe von RNA-Viren, die mithilfe des viralen Enzyms Reverse Transkriptase die RNA-Matrize in einen DNA-Doppelstrang überschreiben. Die anschließende Integration als Provirus in das Genom der Wirtszelle ist essentiell für die Replikation des Erregers.

HIV-1 und HIV-2 können morphologisch nicht unterschieden werden. Das Viruspartikel hat einen Durchmesser von 100 nm. Der äußere runde Kern, gebildet aus Molekülen des Matrixproteins p17, enthält den inneren konusförmigen Kern, der ein Aggregat aus über 1000 p24-Molekülen darstellt. Im Inneren befindet sich das Genom in Form zweier Kopien der einzelsträngigen RNA. Auch der für die Replikation notwendige Enzymkomplex aus Reverser Transkriptase (RT), RNase H und Integrase ist im Kapsid lokalisiert. Das Virion wird von einer Lipoproteinhülle begrenzt. Eingebettet in diese Hülle sind env-Glykoproteinkomplexe, oligomere Strukturen bestehend aus einem externen Anteil (gp120) und einem transmembranösen Anteil (gp41) (38). gp120 ist für die Bindung des Virus an die CD4-Rezeptoren der Zielzelle von entscheidender Bedeutung. Aufgrund der relativ labilen, nicht-kovalenten Bindung zwischen gp120 und gp41 kann sich der externe Anteil von der Oberfläche des Virions ablösen und ein nicht-infektiöses Agens hinterlassen. Das Verhältnis von infektiösen zu nicht-infektiösen Viruspartikeln beläuft sich auf $1:10^4$ bis $1:10^7$ (126, 179). Da die Virushülle von der Wirtszellmembran abstammt, befinden sich in ihr ebenfalls

verschiedene Proteine der menschlichen Somazelle: Dazu gehören β 2-Mikroglobulin, Aktin, Ubiquitin und HLA-Antigene (7, 79).

Fast allen Retroviren gemeinsam sind die drei Gene *gag* (*group specific antigen*), *pol* (*Polymerase*) und *env* (*envelope*). Das *gag*-Gen codiert für strukturelle Proteine des Kapsids, unter anderem p25 und p17, während die Aminosäuresequenz der viralen Enzyme Reverse Transkriptase, Protease und Integrase im *pol*-Gen verschlüsselt liegt. Die Genprodukte gp120 und gp41 sind auf das *env*-Gen zurückzuführen (49). Gag-Proteine sind für die Gruppenspezifität verantwortlich. Das *env*-Protein gp120 hat Subtypenspezifität.

Das HIV-1-Genom enthält noch mindestens sieben zusätzliche Gene, inklusive der Regulatorgene *tat* (*transactivator of transcription*), *nef* (*negative factor*) und *rev* (*regulator of virion*), welche dem HI-Virus im Vergleich zu anderen Retroviren eine höhere Virulenz verleihen (87, 174). Durch die Präsenz des Gens *tat* wird die Transkription viraler RNA in der Zelle beschleunigt: Nach Bindung und Phosphorylierung zellulärer Faktoren wird ein positiver feedback-Mechanismus in Gang gesetzt, der zu einer immens akzelerierten Virusreplikation führt. Das Genprodukt von *rev* führt dazu, dass virale RNA aus dem Zellkern geschleust wird, noch bevor eine Inaktivierung der fremden RNA durch Splicing mittels nukleärer Enzyme stattfinden kann. Somit kann *rev* zelluläre Abwehrmechanismen unterminieren (211). In ähnlicher Weise unterbindet das Genprodukt von *nef* immunologische Abwehrfunktionen der Wirtszelle, indem die Expression mehrerer Oberflächenmarker, darunter MHC-Moleküle und CD4, herunterreguliert wird. Eine Gruppe von Patienten, welche sich in Sydney mit einem *nef*-deletierten Virusstamm infiziert hatte, zeigte eine erstaunlich langsame Krankheitsprogression (128).

Während der reversen Transkription entstehen an beiden Enden des DNA-Stranges redundante Sequenzen, welche nicht für Proteine codieren, sondern Promotoren der Genexpression und Enhancer-Elemente enthalten (229, 230). Diese sogenannten LTR-Elemente (*long terminal repeat*) besitzen Bindungsstellen für zelluläre (NF κ B) und virale (Tat-Protein) Regulatorproteine. Die Transkriptionsfaktoren können sowohl positive als auch negative regulatorische Effekte ausüben. Ihre relative Häufigkeit hängt vom Zelltyp und dem Aktivitätsniveau der Zelle ab.

1.1.4 Virologie: HIV-Lebenszyklus

Die Infektion einer Wirtszelle mit dem HI-Virus setzt die Interaktion zwischen dem viralen Glykoproteinkomplex gp41/gp120 und dem CD4-Rezeptor der Zielzelle voraus (21). Bei CD4 handelt es sich um ein Molekül, welches als essentieller Bestandteil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes das MHC-Klasse-II-Molekül mit gebundenem Antigen auf anderen Körperzellen erkennt. CD4 befindet sich als Oberflächenmarker auf einer Reihe hämatopoietischer Zellen, in erster Linie auf T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen (inklusive Mikroglia-Zellen) (39, 118, 207). Auch dendritische Zellen, darunter Langerhans-Zellen, weisen den Rezeptor auf.

Nach Adhäsion des Virus an die Wirtszelle erfolgt die Penetration durch Fusion der Membranen. Dies wird getriggert durch die Bindung des Glykoproteins gp120 an den CD4-Rezeptor und die dadurch bedingte Konformationsänderung im Transmembranprotein gp41. An der Bindung des HI-Virus sind weitere Corezeptoren beteiligt (56). Makrophagotrope Viren lagern sich zusätzlich über den Chemokinrezeptor 5 (CCR-5) an die Zellmembran an, mehr T-lymphotrope Viren über den Chemokinrezeptor 4 (CXCR-4) (59, 249).

Nach erfolgter Internalisation wird die virale, einzelsträngige RNA in komplementäre, provirale DNA umgewandelt. Katalysiert wird dieser Schritt durch das Enzym Reverse Transkriptase. Es schließt sich die Integration des Virus-Genoms ins menschliche Erbgut an. Auch hierfür steht ein virales Enzym zur Verfügung, die Integrase (247). Das nun als Provirus vorliegende virale Genom wird von regulatorischen Sequenzen, die im Rahmen der reversen Transkription generiert wurden, flankiert. Der Promotor zur Kontrolle der Transkription liegt im Bereich der LTR-Elemente (*long terminal repeat*). Das Provirus dient als Matrize zur Produktion viraler RNA, sowohl genomischer RNA für die folgende Generation an HI-Viren als auch mRNA zur Translation und damit Bildung viraler Proteine.

Im Rahmen der Morphogenese finden Vorläuferproteine und virales Genom zusammen. Die zunächst unreifen Virionen schnüren sich durch Knospung (*budding*) von der Plasmamembran ab. Zu den Reifungsprozessen gehört insbesondere die Spaltung (*cleavage*) der Präkursorproteine durch virale Proteasen und zelluläre Enzyme (116). So entstehen die Kapsidproteine p25 und p17, die Oberflächenproteine gp120 und gp41 sowie die viralen Enzyme Protease, Reverse Transkriptase mit RNase H und Integrase. Morphologisch kommt es zu einer Kondensation des Kapsids. Dieser Prozess der Maturation ist notwendig für die Infektiosität des Virus (117).

Das Ausmaß der Virusreplikation hängt vom Aktivitätsniveau der infizierten Zelle ab. Eine T-Zell-Aktivierung kann durch exogene Stimuli in Form von Zytokinen oder Antigenen, darunter heterologen Viren erfolgen (191, 192). Im Rahmen opportunistischer Infektionen tritt ein regelrechter *Circulus vitiosus* ein: Während der Organismus durch Replikation immunkompetenter Zellen versucht, den als fremd erkannten Erreger zu bekämpfen, wird gleichzeitig das HI-Virus vermehrt und dadurch die Virusdissemination beschleunigt.

Die Replikationsrate beläuft sich auf etwa 10^9 - 10^{10} neue Viruspartikel pro Tag (172). Infolge einer hohen Fehlerrate der Reversen Transkriptase von etwa zehn Punktmutationen pro Genom und Replikationszyklus entsteht ein riesiger Pool an genetischen Varianten (184). Vor allem beim Einsatz von Monotherapien zur Unterdrückung der Replikation werden sensitive Mutanten supprimiert und so optimale Bedingungen für die Proliferation resistenter Stämme geschaffen.

1.1.5 Immunpathogenese und klinischer Verlauf der Erkrankung

Die Primärinfektion mit HIV verläuft in der Regel asymptomatisch. Dennoch entwickelt etwa ein Drittel aller neuinfizierten Patienten innerhalb von zwei bis sechs Wochen nach Exposition ein Mononukleose-ähnliches Bild mit Fieber, Lymphadenopathie, Pharyngitis und Exanthem (41, 47). Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von 14 Tagen spontan ab. Laborchemisch zeigt sich in dieser frühen Phase der Infektion eine ausgeprägte Lymphopenie mit Inversion der CD4/CD8-Ratio, was auf eine verminderte Anzahl zirkulierender CD4-positiver Lymphozyten bei gleichzeitig erhöhter Anzahl CD8-positiver Zellen zurückzuführen ist (66). Die Zellzahl der CD4-positiven Fraktion erholt sich nur unvollständig und bleibt auch nach dem Wiederanstieg unter dem Ausgangsniveau zurück (209). PCR-Verfahren (*polymerase chain reaction*) erlauben die Detektion viraler RNA bereits wenige Tage nach der Infektion, während der kulturelle Nachweis erst nach zwei bis vier Wochen gelingt (41, 51). Spitzenwerte der Virämie fallen zeitlich mit der Ausbildung erster klinischer Symptome zusammen. Innerhalb von 10 bis 21 Tagen nach Eintritt der Virämie setzt die Antikörperbildung ein. Zunächst werden Immunglobuline vom Typ M produziert, die nach zwei bis fünf Wochen ihre maximale Konzentration im Plasma erreichen. Nach drei Monaten ist in der Regel kein IgM mehr nachweisbar (123). Die Produktion von Immunglobulinen des Typs IgG setzt zeitlich verzögert ein. Das Auftreten spezifischer Antikörper und deren positiver Nachweis im Blut wird als Serokonversion bezeichnet (2, 75).

Nach Abklingen der initialen Symptomatik tritt der infizierte Organismus ins Stadium der klinischen Latenz über. Diese Phase erstreckt sich über eine interindividuell unterschiedlich lange Zeitspanne von wenigen Monaten bis vielen Jahren (159). Im Median liegt sie bei einer Dekade. Einige Patienten zeigen trotz ihrer HIV-Infektion auch nach vielen Jahren keinen Immundefekt. Entwickeln infizierte Patienten über einen Zeitraum von über 12 Jahren keine Krankheitszeichen, so spricht man unabhängig von der vorliegenden Viruslast von *long term non progressors (LTNP)*.

Trotz des Fehlens gravierender klinischer Symptome vollzieht sich eine stetige Schwächung des Immunsystems, sowohl durch Zerstörung immunkompetenter Zellen als auch durch funktionelle Defekte der Abwehr. Sensitive PCR-Nachweisverfahren zur Detektion viralen Genoms im Plasma sowie in Blutzellen zeigen eine progrediente Zunahme der Viruskonzentration im Laufe der Erkrankung (96). Vergleichende Untersuchungen konnten zeigen, dass besonders in frühen Phasen der Erkrankung die Viruslast in lymphatischen Organen sehr viel höher liegt als im peripheren Blut (169). Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Assimilation der Plasmakonzentration an die hohen Werte des lymphatischen Gewebes (170). Umgekehrt proportional zum Anstieg der Viruslast fällt die Konzentration der CD4-positiven Lymphozyten im Blut. Ohne therapeutische Intervention muss mit einer jährlichen Abnahme von durchschnittlich 40 bis 80 Zellen pro μl ausgegangen werden, allerdings mit einer sehr großen interindividuellen Variabilität (194).

Etliche Mechanismen der HIV-induzierten Zytotoxizität wurden postuliert. Zu den potenziellen direkten Ursachen des Zelltodes zählen: Akkumulation freier viraler DNA im Zytoplasma der T-Helferzelle, dysfunktionelle Translation zellulärer Proteine in Anwesenheit viraler RNA, Schwächung der Zellmembran durch Freisetzung der Viruspartikel mit konsekutiver Lyse sowie intrazelluläre Komplexierung des CD4-Rezeptors mit gp120 (102, 137, 173, 204). Die Zerstörung der T-Helferzellen ist auch durch indirekte Mechanismen denkbar. Potenzielle Ursachen in diesem Zusammenhang sind: HIV-induzierte Synzytiumbildung, Apoptoseinduktion, superantigene Eigenschaften von HIV sowie autoimmunologische Phänomene (3, 104, 202). Zahlreiche Studien belegen die Bildung autoreaktiver Antikörper nicht nur gegen Lymphozyten, sondern auch gegen Thrombozyten, neutrophile Granulozyten, CD4-Rezeptoren und CD34 auf hämatopoietischen Stammzellen (6, 58, 115, 120).

Die absolute Anzahl CD4-positiver Zellen hat prognostische Relevanz. Die allgemein anerkannte Klassifikation der CDC berücksichtigt demnach nicht nur klinische Symptome, sondern auch laborchemische Veränderungen der CD4-positiven Fraktion (36). In frühen

Stadien der Erkrankung mit Zellzahlen von über 500/ μ l ist das Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen innerhalb der folgenden zwei Jahre mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% zu erwarten. Sinkt die Konzentration auf 200 bis 500/ μ l ab, so erhöht sich dieses Risiko ohne therapeutische Intervention auf 20 bis 30%. Unabhängig vom klinischen Bild werden antiretrovirale Medikamente meist in diesem als *middle-stage* bezeichneten Stadium initiiert, wodurch das Risiko der Krankheitsprogression wiederum um mehr als 90% abgesenkt werden kann (138, 232). Zu den vorherrschenden klinischen Manifestationen zählen oropharyngeale und vulvovaginale Candidiasis, konstitutionelle Symptome wie Fieber, Diarrhö und ungewollter Gewichtsverlust, orale Haarleukoplakie, Herpes Zoster und andere Vertreter des *AIDS-related complex* (ARC).

Das Vollbild AIDS liegt gemäß der CDC-Klassifikation bei CD4-Zellzahlen von unter 200/ μ l oder bei Auftreten opportunistischer Infektionen vor. Das Risiko für die Entwicklung bestimmter opportunistischer Infektionen wie *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie, *Toxoplasma-gondii*-Enzephalitis, Soor-Ösophagitis und Tuberkulose steigt drastisch an. Dies gilt auch für die Inzidenz maligner Erkrankungen, darunter Kaposi-Sarkom, Burkitt-Lymphom und invasives Zervixkarzinom. Ohne therapeutische Intervention überleben nur 30 bis 50% der betroffenen Patienten die folgenden zwei Jahre (138). Laborchemisch zeigen sich in diesem fortgeschrittenen Stadium hohe Virustiter. Die Zerstörung der Architektur lymphatischer Gewebe, insbesondere der Lymphknoten, wird mikroskopisch sichtbar und reflektiert die anerge Abwehrlage des Organismus (170).

Vor Einführung der antiretroviralen Therapie belief sich die mediane Zeitspanne von der Erstinfektion bis zum Auftreten des Vollbildes AIDS auf 122 Monate. Nach der Diagnose AIDS vergingen im Median nochmals 20 Monate bis der Patient verstarb (95).

Die im Jahr 1996 eingeführte PCR-Technik zur Amplifikation des viralen Erbguts hat sich als weiterer Surrogatmarker zur prognostischen Einschätzung als auch zum Therapiemonitoring etabliert (149).

1.1.6 Epidemiologie: Übertragungswege im globalen Vergleich

Potenzielle Übertragungswege des HI-Virus sind weltweit identisch. Ungeschützter Sexualverkehr, parenterale Transmission durch kontaminiertes Blut oder Blutprodukte sowie die vertikale Übertragung von der infizierten Mutter auf das Kind sind die häufigsten Ursachen. Da die ersten Fälle von HIV in sozialen Randgruppen, vor allem bei jungen homosexuellen Männern und intravenösen Drogenabhängigen identifiziert wurden, entstand

die weit verbreitete, jedoch trügerische Auffassung, die Infektion trete nur innerhalb von Hochrisikogruppen auf. Bald schon erkannte man, dass sich auch Personen außerhalb dieser Gruppen mit dem HI-Virus infizieren konnten.

Ungeschützter sexueller Kontakt mit einem infizierten Partner stellt den weltweit bedeutendsten Übertragungsmodus dar. Analverkehr birgt unter den verschiedenen sexuellen Praktiken das höchste Risiko (65, 81). In zahlreichen Ländern der westlichen Welt ist der homosexuelle Kontakt unter Männern Hauptübertragungsweg. In Deutschland wurden 70% der im Jahre 2006 aufgetretenen Neuinfektionen diesem Modus zugeschrieben (189). In den USA bleibt ungeschützter Verkehr unter Männern ebenfalls der wichtigste Infektionsmodus: 44% der im Zeitraum 2001-2004 gemeldeten HIV- und AIDS-Fälle waren hierauf zurückzuführen (222). In Entwicklungsländern dominieren andere Übertragungsmodi. Lediglich einzelne Staaten Lateinamerikas, der Karibik und Asiens zeigen deutliche Inzidenzzunahmen durch homosexuelle Praktiken unter Männern (10). Haiti gehörte zu den ersten Ländern, in denen Anfang der 1980er Jahre die AIDS-Epidemie in der heterosexuellen Population erkannt wurde. Als vorrangige Ursache der Infektionsausbreitung konnte bisexuelles Verhalten bei Männern identifiziert werden (11).

Ungeschützter heterosexueller Verkehr ist weltweit zur treibenden Kraft der Krankheitsausbreitung geworden, obwohl die Effizienz der HIV-Transmission beim vaginal-penilen Geschlechtsverkehr als eher gering eingestuft wird. Dies gilt insbesondere für die Übertragung von der infizierten Frau auf den männlichen Partner (64). Bei diskordanten Paaren konnte außerdem gezeigt werden, dass trotz ungeschützten Verkehrs über Jahre hinweg das Virus nicht in allen Fällen übertragen wurde (168). Unterschiede in der Frequenz der HIV-Transmission wurden schon früh mit immunologischen Kriterien in Verbindung gebracht: Das Risiko korreliert demzufolge mit einer niedrigen CD4-Zellzahl, welche auch für das Vollbild AIDS charakteristisch ist (100). Die Viruslast konnte schließlich als Hauptrisikofaktor identifiziert werden: Unterhalb von 1500 RNA-Kopien/ml ist die Übertragungswahrscheinlichkeit insgesamt gering, während primärinfizierte Personen mit hoher Virusreplikationsrate HIV sehr leicht übertragen können (91). Eine weitere bedeutsame Variable ist die Prävalenz venerischer Erkrankungen: Zahlreiche prospektive Studien konnten belegen, dass sowohl genitale Ulzera (syphilitisches Ulcus durum, Herpes genitalis, weicher Schanker) als auch Entzündungen des Urogenitaltraktes die sexuelle Transmission von HIV erleichtern. Kohortenstudien unter weiblichen Prostituierten in Kinshasa und Nairobi konnten Gonorrhö, Trichomoniasis und genitale Chlamydieninfektionen als unabhängige Faktoren bei der Infektion mit HIV identifizieren. Das relative Risiko belief sich auf 2,7-3,5 (180).

Genitale Ulzera wurden mit einem noch höheren relativen Risiko von 3-6 in Verbindung gebracht (20, 180). Der Rückgang der HIV-Inzidenz durch Eindämmung venerischer Erkrankungen konnte anhand einer interventionellen Studie belegt werden: Rechtzeitige Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten bei Prostituierten in Kinshasa senkte gleichzeitig die Rate neuer HIV-Infektionen, und zwar unabhängig vom sexuellen Verhalten und der Häufigkeit der Kondombenutzung (216).

In westlichen Ländern hat der heterosexuelle Übertragungsweg insgesamt geringe, jedoch stetig zunehmende Relevanz. Zwischen 1985 und 1990 stieg die Zahl der durch gegengeschlechtlichen Sexualkontakt akquirierten Neuinfektionen allein in Westeuropa auf das Neunfache an (240). 1992 waren noch weniger als 10% aller AIDS-Fälle in Ländern der industrialisierten Welt heterosexuell bedingt (34). Im Jahr 2006 erfolgte bereits jede fünfte Neuinfektion in Deutschland durch diesen Modus (189). In den Vereinigten Staaten ist der ungeschützte Verkehr zwischen Mann und Frau mit einem Anteil von 34% zweithäufigster Übertragungsweg. Die Frauenquote unter den neuen HIV- und AIDS-Diagnosen ist dort außerdem dramatisch gestiegen – von 15% vor 1995 auf 27% im Jahr 2004. Ungefähr drei Viertel der Neuinfektionen bei Frauen in den USA erfolgte durch ungeschützten Verkehr mit männlichen Partnern, die sich häufig durch Drogenkonsum, käuflichen Sex oder homosexuellen Kontakt infiziert hatten (147, 221).

In Entwicklungsländern ist der ungeschützte heterosexuelle Verkehr der häufigste Übertragungsmodus. Dies zeigt sich unter anderem am hohen Frauenanteil unter der infizierten erwachsenen Population. Im Jahr 2006 belief sich dieser Wert für afrikanische Länder südlich der Sahara auf 59% (218). Studien aus Ghana konnten zeigen, dass die Ehe einen signifikanten Risikofaktor für Frauen darstellt, eine Beobachtung die auch auf zahlreiche andere afrikanische Länder zutrifft. Verheiratete Frauen waren demnach dreimal häufiger HIV-infiziert als Frauen, die niemals verheiratet waren (80).

Neben ungeschütztem Sexualverkehr stellt auch intravenöser Drogenabusus einen erheblichen Risikofaktor dar. Dies wurde bereits in den Anfängen der Epidemie deutlich. Die Ostküste der Vereinigten Staaten erlebte eine massive Ausbreitung der HIV-Infektion unter Drogenabhängigen und deren Sexualpartnern, sodass bis 1986 die Hälfte aller in New York City registrierten AIDS-Fälle auf diese Bevölkerungsschicht entfiel (57). Jede vierte Neuinfektion in Ländern der industrialisierten Welt war bis Ende des Jahres 1991 durch Rauschgiftmissbrauch entstanden, in Entwicklungsländern nur 7% (239). Die hohe Inzidenz der HIV-Infektion unter Drogenabhängigen ist im Wesentlichen auf die Benutzung unsterilen Injektionsbestecks zurückzuführen. Programme zur Eindämmung dieses Risikofaktors durch

Bereitstellung sterilen Materials konnten die Inzidenz sowohl für HIV als auch für Hepatitis B in der drogenabhängigen Population senken (90). In Barcelona und Sevilla, wo seit langem Harm-Reduction-Programme existieren, konnte die HIV-Prävalenz unter intravenös spritzenden Drogenkonsumenten innerhalb von zwei Jahren von 44% auf die Hälfte im Jahr 2003 abgesenkt werden (54). In Deutschland standen 9% aller im Jahr 2006 registrierten Neuinfektionen im Zusammenhang mit i.v.-Drogengebrauch (189). Besorgniserregend ist die seit einigen Jahren zu beobachtende Ausweitung des intravenösen Rauschgiftkonsums in ostafrikanischen Ländern. Verschiedene Studien aus dem Jahr 2004 zeigten alarmierend hohe HIV-positive Quoten von 50% und mehr bei Drogenkonsumenten in Mombasa und Nairobi (164).

Die Transfusion kontaminierten Blutes ist unter den verschiedenen Transmissionsmodi mit dem höchsten Übertragungsrisiko verbunden (27). Die Verunreinigung von Blutprodukten mit dem HI-Virus wurde erstmals 1983 in den Vereinigten Staaten erkannt und mit einer dramatischen Ausweitung potenzieller Ausschlusskriterien zur Blutspende beantwortet (31). 1985 wurden Methoden zur Detektion HIV-spezifischer Antikörper (ELISA und Western-Blot) entwickelt, sodass fortan jedes Blutprodukt einem umfangreichen Screening unterzogen werden konnte (32). Im Januar 1992 schätzte die Weltgesundheitsorganisation WHO den Anteil der transfusionsbedingten Übertragungen auf 5% aller HIV-Infektionen (239). Umfangreiche Anstrengungen zur Reduktion des Transfusions-bedingten Risikos zeigten in westlichen Ländern sehr rasch Erfolg: Fünf Jahre nach Einführung der Screening-Programme lag das Risiko in den USA bei 1 zu 225 000 (177). Marode Gesundheitssysteme zahlreicher Entwicklungsländer erschwerten jedoch die konsequente Implementierung dieser protektiven Maßnahmen außerhalb der industrialisierten Welt (105). Schätzungen aus dem Jahr 2007 zufolge müssen in afrikanischen Ländern südlich der Sahara zwischen 5 und 10% aller HIV-Transmissionen auf den Einsatz kontaminierter Blutprodukte zurückgeführt werden (68).

Parallel zum Wachstum des Frauenanteils unter den Erwachsenen mit HIV steigt auch die Zahl perinatal infizierter Kinder. Die Wahrscheinlichkeit der HIV-Transmission von der infizierten Mutter auf ihr Kind ist regional unterschiedlich und reicht von 14% in Europa bis 34% in Ruanda und 39% im benachbarten Kongo (5). Als mögliche Ursache für die weitaus höhere Frequenz in afrikanischen Ländern wurden weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien der Mütter postuliert (193). Studien aus Kinshasa konnten zeigen, dass das Risiko der vertikalen Übertragung mit dem Abfall der CD4/CD8-Ratio korreliert (140). Schwangere mit dem Vollbild AIDS, niedrigen CD4-positiven Zahlen und einer hohen Viruslast haben ein größeres Risiko, das Virus zu übertragen (185). Der Übertritt auf das Kind kann sowohl prä-,

sub- als auch postpartal auftreten (203). Auch durch Muttermilch kann die Transmission erfolgen. Infiziert sich die Mutter erst gegen Ende der Gravidität oder während der Stillperiode mit HIV, so steigt die Wahrscheinlichkeit der Übertragung auf den Säugling auf bis zu 50% (225). In Ländern der westlichen Welt, wo sichere Alternativen zur Muttermilch verfügbar sind, wird den infizierten Müttern vom Stillen abgeraten (224). Die Weltgesundheitsorganisation WHO forciert hingegen die Brusternährung in Entwicklungsländern unter der Annahme, dass positive Effekte der Muttermilch im Sinne einer Risikoreduktion pädiatrischer Infektionen im Vergleich zum HIV-Ansteckungsrisiko überwiegen (238). Bei bekannter HIV-Infektion der Mutter kann das Risiko einer Übertragung auf das Kind durch Gabe antiretroviraler Medikamente und Beendigung der Schwangerschaft durch Sectio caesarea auf unter 2% abgesenkt werden (25).

In Deutschland bedingt die Mutter-Kind-Transmission einen verschwindend geringen Anteil an neuen Infektionen. Im Jahr 2006 wurden lediglich 20 Neuinfektionen unter Kindern gemeldet (189). Entwicklungsländer, vor allem afrikanische Staaten südlich der Sahara, können die präventiven Maßnahmen in weitaus geringerem Umfang implementieren. Unabhängig vom HIV-Status des Kindes stellen Nachkommen HIV-infizierter Eltern eine besonders vulnerable Bevölkerungsschicht dar: UNICEF schätzte die Zahl der AIDS-Waisen in Afrika südlich der Sahara auf 18 Millionen für das Jahr 2010 (4).

1.1.7 Epidemiologie in Zahlen

Die Verbreitung von HIV hat sich in den letzten 25 Jahren zu einer Pandemie entwickelt, an der nach Schätzungen der Organisation UNAIDS bisher rund 25 Millionen Menschen verstorben sind (Stand 2010). Die Anzahl der HIV-infizierten Menschen steigt weltweit ebenso an, wie die Zahl der AIDS-Todesfälle. Insgesamt 39,5 Millionen (34,1-47,1 Mio.) Menschen lebten im Jahr 2006 mit dem Virus, dies sind 2,6 Millionen mehr als noch zwei Jahre zuvor. Die Schätzungen berücksichtigten auch die 3,8 Millionen (3,2-5,7 Mio.) Erwachsenen und 530 000 (410 000-660 000) Kinder, die sich im Jahr 2006 neu mit HIV infiziert hatten.

2006 war das Geschlechterverhältnis unter den Erwachsenen mit 48% betroffener Frauen und 52% betroffener Männern fast ausgewogen. Kinder im Alter von unter 15 Jahren machten einen Anteil von 5,8% an der Gesamtpopulation aus. In zahlreichen Regionen der Welt sind HIV-Neuinfektionen besonders stark unter jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 24 Jahren

zu verzeichnen. Diese Gruppe machte einen Anteil von 40% aller HIV-Neuinfektionen im Jahr 2006 aus (218).

In Deutschland lebten Ende 2006 rund 56 000 Menschen mit HIV, davon waren 84% Männer. Die Zahl infizierter Kinder belief sich auf rund 400. Manifestationen des Vollbildes AIDS zeigten sich bei 8 700 Personen. Seit Beginn der Epidemie verstarben etwa 26 000 Infizierte in Deutschland. Die Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2006 belief sich auf etwa 2 700, davon rund 2 200 Männer, 500 Frauen und etwa 20 Kinder (189).

Afrika südlich der Sahara trägt mit knapp zwei Drittel (63%) aller weltweit Infizierten weiterhin die Hauptlast der Pandemie. 24,7 Millionen (21,8-27,7 Mio.) infizierte Erwachsene und Kinder lebten 2006 in diesem Epizentrum der Pandemie, 1,1 Millionen mehr als noch 2004. Im subsaharischen Afrika infizierten sich im Jahr 2006 mehr Menschen mit HIV als in der Gesamtheit aller anderen Länder der Welt. So entfielen 2,8 Millionen (2,4-3,2 Mio.) der insgesamt 4,3 Millionen (3,6-6,6 Mio.) Neuinfektionen auf diese Region. Das weltweite Ungleichgewicht zeigte sich auch an der hohen Zahl der AIDS-Todesfälle in der Region. Fast drei Viertel (72%) der im Jahr 2006 weltweit registrierten Fälle entfielen auf afrikanische Länder südlich der Sahara. Dort erlagen rund 2,1 Millionen (1,8-2,4 Mio.) Menschen ihrer Erkrankung (218).

1.2 Antiretrovirale Therapie

1.2.1 Chronologie

Im März 1987 wurde Zidovudin (AZT) als erstes antiretrovirale Medikament mit großen Erwartungen eingeführt. Als Monotherapie erwies es sich jedoch als wenig effektiv. Auch die Nukleosidanaloga ddC (Zalcitabin), ddI (Didanosin) und d4T (Stavudin), die bis zum Jahr 1994 neu hinzutraten, konnten jeweils als Einzelregime die hohen Erwartungen nicht erfüllen. Die Ergebnisse der europäisch-australischen DELTA-Studie und der amerikanischen ACTG-175-Studie aus dem Jahr 1995 ließen die klare Überlegenheit der Kombination aus zwei Nukleosidanaloga im Vergleich zur Monotherapie erkennen. Die Unterschiede bei den klinischen Endpunkten AIDS und Tod des Patienten waren hoch signifikant (55, 92).

Als neue Substanzklasse traten 1996 Proteaseinhibitoren (PI) auf den Markt. In beschleunigten Zulassungsverfahren wurden Saquinavir, Ritonavir und Indinavir für die HIV-Therapie zugelassen. Die Wirksamkeit von Ritonavir wurde Anfang 1996 im Rahmen der dritten *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* in Washington verkündet: AIDS-Morbidität und Mortalität konnten durch Kombinationen mit Ritonavir von 38% auf

22% abgesenkt werden (19). Noch im gleichen Jahr wurde mit der Einführung von HAART (*highly active antiretroviral therapy*) eine neue Ära eingeläutet. Auch der von David Ho geprägte Slogan „hit hard and early“ trug dazu bei, dass innerhalb kürzester Zeit der Anteil unbehandelter Patienten in Europa von 37% auf nur 9% im Jahre 1997 absank, während umgekehrt der Anteil der HAART-therapierten Patienten von 2% auf 64% anwuchs (98, 114). Mit Nevirapin (NVP) als Vertreter der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wurde im Juni 1996 eine dritte Wirkstoffklasse eingeführt.

Die neuen Therapieoptionen zeigten Wirkung: Zwischen 1994 und 1998 sank die AIDS-Inzidenz in Europa auf weniger als ein Zehntel, von 30,7 auf 2,5 pro 100 Patientenjahre. Opportunistische Infektionen durch gefürchtete Erreger wie CMV (Cytomegalievirus) oder MAC (*Mycobacterium avium complex*) wurden selten (154). Auch Kryptosporidiosis, Kaposi-Sarkom und PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie) konnte nun effektiv begegnet werden.

Mit zunehmender Anwendung antiretroviraler Medikamente stieg jedoch auch das Wissen um potenziell unerwünschte Effekte: 1997 wurde eine Warnung zum Auftreten von Diabetes mellitus unter Proteaseinhibitoren veröffentlicht und Nukleosidanaloge gerieten in den Verdacht, durch mitochondriale Toxizität verschiedene metabolische Störungen hervorzurufen (16).

Auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine Eradikation des Virus und damit eine Heilung des infizierten Organismus unmöglich, eine lebenslange Kontrolle der HIV-Infektion hingegen realisierbar.

1.2.2 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

Ansatzpunkt der Nukleosidanaloge ist das virale Enzym Reverse Transkriptase. Als alternative Substrate konkurrieren sie mit physiologischen Nukleosiden der Zelle, von denen sie sich nur durch geringe Modifikation am Zuckermolekül Ribose unterscheiden. Der Einbau eines Nukleosidanalogons in die wachsende DNA-Kette bedingt einen Abbruch der Elongation, da keine stabilen Phosphodiesterbrücken aufgebaut werden können.

NRTIs sind Prodrugs, die ohne Verstoffwechslung pharmakologisch ineffektiv sind und erst durch intrazelluläre Phosphorylierung in aktive Triphosphatderivate überführt werden.

Zidovudin (AZT) und Stavudin (d4T) sind Thymidin-Analoge, während Lamivudin (3TC) mit Cytidin und Abacavir mit Guanosin konkurrieren. Didanosin (ddI) ist ein Inosin-

Anologon. Die Kombination zweier NRTIs macht nur dann Sinn, wenn diese nicht um die gleiche Base konkurrieren (94).

Nukleosidanaloga werden überwiegend renal eliminiert, sodass das Interaktionspotenzial mit Medikamenten, die durch hepatische Enzymsysteme metabolisiert werden, gering ist. Bei niereninsuffizienten Patienten muss jedoch, im Gegensatz zu Proteaseinhibitoren und NNRTIs, eine Dosisanpassung erfolgen.

Zidovudin (AZT) war das erste antiretrovirale Medikament, das 1987 auf den Markt kam. Die erste Studie zur AZT-Monotherapie konnte einen Überlebensvorteil vor allem bei deutlich immunsupprimierten Patienten zeigen (70). Eine signifikante Reduktion des Progressionsrisikos konnte in weiteren Studien demonstriert werden (71, 232). Dennoch zeichnete sich schon nach wenigen Jahren Therapieerfahrung ab, dass der Erfolg einer AZT-Monotherapie nur von kurzer Dauer sein würde. Außerdem zeigt AZT ein beachtliches Nebenwirkungsspektrum: Während in den ersten Wochen gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit dominieren, kann die Langzeitmedikation vor allem bei zu hohen Dosen eine beachtliche Myelotoxizität mit Anämie und Neutropenie bedingen (69). Dennoch ist Zidovudin bis heute Bestandteil vieler Regimes zur Therapie und Transmissionsprophylaxe geblieben. Insbesondere die fehlende Neurotoxizität und gute Liquorgängigkeit sind Vorteile der Substanz. Im Jahre 2005 lief der US-Patentschutz für Zidovudin ab.

Neben AZT ist Stavudin (d4T) ein weiteres Thymidin-Analogon, dessen gleichwertige Effektivität in Studien belegt werden konnte (205, 206). Trotzdem ist mittlerweile klar, dass d4T unter den verschiedenen Nukleosidanaloga die größte Langzeittoxizität aufweist. Dies zeigt sich anhand von Labordaten und klinischen Beobachtungen (141, 145). Die Einnahme von Stavudin erhöht das Risiko zur Entwicklung von Laktazidosen, Hyperlaktatämien und Guillain-Barré-ähnlichen Syndromen (107, 156, 200). Kohortenstudien zeigten eine mehrfach erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Lipatrophie auf dem Boden mitochondrialer Toxizität (12, 76, 144). Zudem wurden zahlreiche Studien publiziert, in denen der Ersatz von d4T durch andere Nukleosidanaloga, vor allem Abacavir oder Tenofovir, einen Rückgang metabolischer Störungen bewirken konnte (23, 106, 134, 141, 146, 160). In Industrieländern sind Stavudin-haltige Kombinationen weitestgehend obsolet. Anders als in Entwicklungsländern, wo d4T insbesondere aufgrund seiner fehlenden Myelotoxizität ein wichtiger Kombinationspartner geblieben ist.

Lamivudin (3TC) ist ein gut verträgliches Cytidin-Analogon, welches 1996 in Europa zugelassen wurde. Wesentlicher Nachteil der Substanz ist die rasche Resistenzbildung. Eine

einzigste Punktmutation – M184V – genügt, um die Wirksamkeit von 3TC zu zerstören zu machen. Unter Monotherapie ist schon nach wenigen Wochen mit dieser Mutation zu rechnen (62). Deshalb ist Lamivudin nur in Kombination mit anderen Nukleosidanaloga sinnvoll. Als Bestandteil von Combivir® ist 3TC neben AZT eines der am häufigsten eingesetzten antiretroviralen Medikamente.

Emtricitabin (FTC, Handelsname Emtriva®) ist ein chemisches Analogon des Nukleosids Cytidin und als Virustatikum aus der Gruppe der Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren in den USA seit Juli 2003, in der EU seit Oktober 2003 zugelassen. Es darf nur in Kombination mit anderen Substanzen verabreicht werden. Wie im Falle von 3TC genügt bei Emtricitabin eine einzelne Mutation, ebenfalls am Codon 184, um HIV gegen FTC hochgradig resistent werden zu lassen. Zwischen FTC und 3TC besteht demzufolge eine 100%ige Kreuzresistenz. Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall und leichter Hautausschlag sind die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen. Sowohl FTC als auch 3TC sind wirksam gegen Hepatitis B. Ein bisher noch fraglicher Vorteil von FTC ist dessen längere intrazelluläre Halbwertszeit von 39 Stunden im Vergleich zu 12 Stunden bei 3TC (233).

1.2.3 Nukleotidanalogue Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NtRTIs)

Tenofovir Disoproxil ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse zur Behandlung der HIV-1-Infektion. Es handelt sich um einen nukleotidanalogen Hemmstoff der Reversen Transkriptase, der nur in Kombination verabreicht werden darf. Im Oktober 2001 wurde Tenofovir durch die *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* zugelassen. In zwei Studien wurde die Wirksamkeit von Tenofovir bei Patienten belegt, die mehrjährig intensiv vorbehandelt waren und aufgrund von Mutationen auf verschiedene Medikamente nicht mehr ansprachen. Unter Tenofovir sank die Viruslast um 0,6 bis 0,7 log-Stufen. Die Zahl der CD4-Zellen stieg signifikant an. Häufigste Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Tenofovir ist einzeln oder in Kombination mit Emtricitabin erhältlich (198).

1.2.4 Proteaseinhibitoren (PIs)

Das Enzym Protease spaltet das durch virales Genom codierte gag-pol-Protein in seine Untereinheiten. Erst dadurch entstehen infektiöse Viren. Unterbleibt die proteolytische Aufspaltung viraler Proteine durch Enzyminhibition, so entstehen nicht-infektiöse Partikel. In dem Wissen um die Molekülstruktur der Protease wurden Anfang der 1990er Jahre die ersten Inhibitoren im Labor erzeugt. Die Substanzen wurden so modifiziert, dass sie genau ins aktive

Zentrum des Enzyms passen (63). Seit 1995 haben Proteaseinhibitoren die Therapie der HIV-Infektion revolutioniert. In mehr als drei großen Studien mit klinischen Endpunkten konnte die Wirksamkeit von Indinavir, Ritonavir und Saquinavir demonstriert werden (19, 93, 210). Wenngleich die PIs aufgrund ihres komplizierten Einnahmemodus und des ungünstigen Nebenwirkungsprofils zeitweise in die Kritik geraten sind, bleiben sie dennoch essentielle Bestandteile von HAART-Regimes.

Alle Proteaseinhibitoren werden über das Cytochrom-P450-System der Leber abgebaut und sind gleichzeitig Inhibitoren des zugehörigen Isoenzym 3A4. Ritonavir bewirkt die stärkste Hemmung. Aufgrund weitreichender Interaktionen ist die gleichzeitige Gabe vieler anderer Medikamente kontraindiziert. Die Inhibition des Enzymsystems kann auch gezielt zur Steigerung pharmakokinetischer Parameter wie Maximalkonzentration, Talspiegel und Halbwertszeit genutzt werden. So wird Ritonavir heute ausschließlich zum „Boostern“ anderer Proteaseinhibitoren verwendet. Das tägliche Einnahmeschema wird so drastisch vereinfacht.

Kreuzresistenzen innerhalb der Substanzklasse sind relativ ausgeprägt (46). Durch erhöhte Wirkspiegel bei gleichzeitiger Gabe zweier PIs können resistente Virusstämme leichter erfasst werden (45). Deshalb greifen viele Therapeuten insbesondere bei Patienten mit hoher Viruslast auf geboosterte PIs zurück.

Neben gastrointestinalen Nebenwirkungen und der hohen Pillenzahl liegt das Hauptproblem aller Proteaseinhibitoren in unerwünschten Effekten der Langzeitbehandlung. Fast alle Patienten zeigen Dyslipidämien mit erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten im Serum (40). 1998 wurde erstmals das sogenannte Lipodystrophiesyndrom beschrieben: Bei diesem Phänomen handelt es sich um die charakteristische Umverteilung des Unterhautfettgewebes mit Fettzunahmen im Nacken, Bauch- und Brustbereich bei gleichzeitiger Lipatrophie an den Extremitäten und der Glutealregion (22). Diese morphologischen Veränderungen können mit einer peripheren Insulinresistenz bis hin zur Entwicklung eines Diabetes mellitus vergesellschaftet sein (231, 235).

1.2.5 Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Zielenzym der NNRTIs ist wie bei den Nukleosidanaloga das Enzym Reverse Transkriptase. Die Interaktion erfolgt jedoch nicht am Ort der Substratbindung, sondern durch Anlagerung an anderer Stelle und damit nicht kompetitiv. Durch derartige Komplexbildung wird die

Elongation des DNA-Stranges deutlich verlangsamt. Im Gegensatz zu den Nukleosidanaloga benötigen NNRTIs keine Aktivierung durch zelluläre Enzyme.

Mit der Substanz Nevirapin (NVP) kam im Juni 1996 der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse auf den Markt. Die Einführung der NNRTIs erfolgte jedoch eher zögerlich und weit weniger medienwirksam als bei den Proteaseinhibitoren. Dies lag vor allem an der problematischen Resistenzentwicklung, die schon früh beobachtet wurde. Eine einzige Punktmutation (K103N) kann aufgrund ausgeprägter Kreuzresistenzen unter den verschiedenen NNRTIs die Effektivität der gesamten Substanzklasse unterminieren. In großen Studien lag die Mutationsrate nach zum Teil nur einmaliger perinataler Nevirapin-Monoprophylaxe zwischen 14 und 65% (50, 108, 109). Trotz der Resistenzproblematik konnten zahlreiche Studien die Effektivität der NNRTIs in Kombination mit Nukleosidanaloga demonstrieren. In ihrer immunologischen und virologischen Wirkung waren NNRTIs den Proteaseinhibitoren bei therapie-naïven Patienten gleichwertig oder sogar überlegen (181, 188, 208, 214). Bei vorbehandelten Patienten war der Effekt etwas schwächer (246). Die geringe Pillenzahl und die insgesamt gute Verträglichkeit haben dazu beigetragen, dass Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV) wichtige Bestandteile von HAART geworden sind.

Das Nebenwirkungsspektrum variiert in Abhängigkeit von der Substanz: Nevirapin verursacht in bis zu einem Fünftel der Fälle Leberwerterhöhungen, die auch noch nach mehreren Monaten auftreten können (213). Gefährdet sind vor allem Patienten mit chronischer Hepatitis und Frauen mit geringem Körpergewicht (111, 196, 212). Auch ein guter Immunstatus zählt zu den Risikofaktoren. Hohe CD4-positive Zahlen korrelieren demnach mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Lebertoxizität. Ein Nevirapin-bedingtes Exanthem kann bei 15 bis 20% der Fälle beobachtet werden und führt bei bis zu 7% zum Therapieabbruch (152). Positiv beeinflusst wird hingegen das Lipidprofil: In Studien zeigten sich Abnahmen der Cholesterin- und Triglyzeridwerte bei gleichzeitigem Anstieg von HDL (227).

Typisch für Efavirenz sind zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit und gestörter Schlaf mit Alpträumen (77). Die Beschwerden korrelieren vermutlich mit hohen Plasmaspiegeln (142). Außerdem scheint eine genetische Prädisposition vor allem bei schwarzafrikanischen Patienten zu existieren (88). Im Falle einer möglichen Efavirenz-bedingten Gynäkomastie sollte auf Nevirapin umgestellt werden. Da fetale Anomalien unter Efavirenz aus Tierversuchen bekannt sind, ist die Substanz während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Seit 2007 steht mit Etravirine erstmals ein Zweitgenerations-NNRTI zur Verfügung. Dieses wirkt auch bei bestehender Resistenz gegen andere Vertreter derselben Klasse.

1.2.6 Fusionsinhibitoren

Im Jahr 2003 wurde mit Enfuvirtide (T-20, Fuzeon®) die erste Substanz aus der Klasse der Fusionsinhibitoren zugelassen. T-20 ist ein semisynthetisches Peptidderivat des Transmembranproteins gp41. Es verhindert die Fusion von HIV mit der Targetzelle durch die Blockierung einer Konformationsänderung im Hüllprotein gp41. Da T-20 mit 36 Aminosäuren ein relativ großes Peptid ist, muss es subkutan appliziert werden.

Zwei Studien sorgten für die Zulassung von Enfuvirtide. Zu einem optimierten HAART-Regime erhielt jeweils nur ein Teil des Patientenkollektivs zusätzlich T-20 (122, 127). Nach 48 Wochen sank die Viruslast durch T-20 im Mittel um 0,94 bzw. 0,78 log-Stufen (165). Nachteilig sind die hohen Kosten: Durch das neue Medikament verdoppelt sich der Preis für HAART. Es ist daher lediglich im Salvagebereich, nach dem Versagen einer Sekundärtherapie sinnvoll.

CCR-5 (CD 195) ist ein Chemokinrezeptor, welcher vorwiegend auf T-Zellen, Makrophagen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen exprimiert wird. HIV benötigt CCR-5 oder das Protein CXCR-4 als Co-Rezeptor, um in die Zielzelle einzudringen. Etliche Fusionsinhibitoren wurden entwickelt, welche die Interaktion zwischen HIV und CCR-5 stören. Dazu gehören: PRO 140, Vicriviroc, Amlaviroc und Maraviroc. Zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien, MOTIVATE 1 und 2, konnten zeigen, dass Maraviroc die Viruslast senkt und einen Anstieg der CD4-Zellen bewirkt. Im August 2007 wurde Maraviroc durch die *FDA* zugelassen. Vier Wochen später wurde es auch auf dem europäischen Markt eingeführt (166).

1.2.7 Therapieziele

Erfolg oder Versagen einer Therapie lässt sich nach virologischen, immunologischen und klinischen Kriterien beurteilen. Am frühesten ist meist ein Abfall der Viruslast erkennbar. Ihm folgt mit oft leichter zeitlicher Verzögerung die immunologische Antwort, gemessen am Anstieg der CD4-Zahlen. Das klinische Ansprechen wird in der Regel erst viel später sichtbar. Das Risiko für opportunistische Infektionen unter HAART fällt schon nach zwölf Wochen auf die Hälfte ab. Der klinische Therapieerfolg ist jedoch für bereits beschwerdefreie Patienten kaum erkenntlich (129).

Als virologischer Therapieerfolg gilt eine Senkung der Viruslast auf unter 50 Kopien/ml. Die Grenze wurde willkürlich gewählt und ist durch derzeit verfügbare Methoden zur Viruslastbestimmung bedingt. Allgemein gilt, dass eine Therapie umso dauerhafter wirkt, je schneller und vor allem je tiefer die Viruslast abfällt (113, 183). Unter HAART kann ein biphasischer Abfall beobachtet werden: Einem anfänglich raschen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Nach drei bis vier Monaten sollte der Wert jedoch unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Kann das Virus auch noch nach sechs Monaten nachgewiesen werden, so spricht dies meist für ein Versagen der Therapie.

Bereits vier Wochen nach Therapiebeginn kann das Ausmaß der Viruseindämmung verifiziert werden. Gleichzeitig kann eine erste prognostische Einschätzung über die Wahrscheinlichkeit eines späteren Therapieversagens erfolgen. Die wichtigsten Risikofaktoren für ein virologisches Therapieversagen sind eine antiretrovirale Vorbehandlung mit konsekutiver Resistenzbildung und eine schlechte Compliance (53). Auch wenn keine Absenkung auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze erzielt werden kann, so werden Morbidität und Mortalität dennoch signifikant gesenkt (86, 151). Oft bleiben Patienten auch bei insuffizienter Virussuppression relativ lange immunologisch stabil. In einer Kohortenstudie zeigte sich, dass eine Senkung der Viruslast auf Werte unter 10 000 Kopien/ml genügt, um die Stabilität der CD4-Zahlen zu gewährleisten (131).

Der immunologische Therapieerfolg orientiert sich an der Größe der CD4-positiven Fraktion. Je nach Studie werden unterschiedlich starke Anstiege der Zellzahl zugrunde gelegt, wobei ein minimaler Zuwachs von 50 CD4-Zellen/ μ l gefordert wird. Als Versagen wird ein Absinken oder ein fehlender Anstieg gewertet. Dem biphasischen Abfall der Viruslast entsprechend verläuft auch der Anstieg der CD4-Zellen in zwei Phasen: Nach einem raschen initialen Anstieg während der ersten drei bis vier Monate verlangsamt sich die Geschwindigkeit in der Folgezeit merklich. In einer prospektiven Studie konnte während der ersten zwölf Wochen ein medianer Zuwachs von 21,2 CD4-Zellen/ μ l pro Monat verzeichnet werden. Anschließend stieg die Zahl nur noch um 5,5 Zellen/ μ l monatlich (133). Im Einzelfall ist der immunologische Erfolg jedoch nicht vorhersehbar.

In vielen Fällen bleibt eine vollständige Rekonstitution des Immunsystems trotz erfolgreicher Virussuppression unerreicht. Risikofaktoren sind niedrige CD4-Zahlen und niedrige Viruslast vor Therapiebeginn (72, 112, 157, 236). Außerdem nimmt die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems mit zunehmendem Lebensalter ab (85, 132). Je älter der Patient ist, desto wahrscheinlicher wird ein diskordantes Ansprechen mit erfolgreicher Senkung der Viruslast

ohne relevanten Anstieg der CD4-Zellen. Andere mögliche Ursachen sind immun- oder myelosuppressive Therapien und Begleiterkrankungen wie Leberzirrhose.

Der klinische Therapieerfolg ist oft schwierig nachzuweisen und für den einzelnen Patienten, vor allem bei asymptomatischer Ausgangslage, kaum verifizierbar. Meist wird der klinische Therapieerfolg als Reduktion der Endpunkte AIDS und Tod verstanden. Ein Versagen liegt umgekehrt dann vor, wenn der Patient trotz Therapie einen progredienten Krankheitsverlauf zeigt oder eventuell sogar verstirbt. Auch schwere Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Ausgang werden als Therapieversagen gewertet.

Der klinische Erfolg ist abhängig vom virologischen und immunologischen Ansprechen. Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression umgekehrt proportional zum Ausmaß der Virussuppression ist. Nach 30 Monaten HAART, in denen die Viruslast konstant unterhalb der Nachweisgrenze lag, belief sich der Anteil derer, die das Vollbild AIDS entwickelten oder verstarben auf nur 6,6%. War die Virussuppression erfolglos und konnte das Virus zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie nachgewiesen werden, so lag der Anteil bei über 20% (130).

1.2.8 Therapieerfolge im globalen Vergleich

In Ländern der industrialisierten Welt hat die Bereitstellung antiretroviraler Medikamente im Zeitraum zwischen 1990 und 2003 zu einem Rückgang der AIDS-Todesfälle um 80% geführt (48). So stieg auch in den Vereinigten Staaten der Anteil derer, die nach der Diagnose AIDS zwei oder mehr Jahre überlebten von 64% in den Jahren 1993 bis 1995 auf 85% zwischen 1996 und 2005 an (222). Mindestens drei Millionen Lebensjahre konnten als direkte Folge der effizienten Behandlung und Betreuung von AIDS-Patienten allein in den USA gerettet werden (234).

In afrikanischen Ländern südlich der Sahara wurde die Bereitstellung antiretroviraler Medikamente dramatisch ausgeweitet: Mehr als eine Million Menschen erhielten bis Juni 2006 eine entsprechende Behandlung, was einer Verzehnfachung im Vergleich zum Dezember 2003 entspricht. Dies war vor allem in Ländern wie Botswana, Kenia, Malawi, Namibia, Ruanda, Uganda, Sambia und Südafrika zu beobachten. Zwischen 2002 und Ende 2006 konnten dadurch etwa zwei Millionen Lebensjahre in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen gerettet werden. Allein in Afrika südlich der Sahara belief sich die Zahl bis 2006 auf 790 000 gewonnene Lebensjahre.

Dennoch ist der Bedarf in diesen Ländern mit insgesamt 4,6 Millionen Menschen, die einer antiretroviralen Therapie bedürfen, so hoch, dass nur etwa ein Viertel diese auch erhält (244).

1.3 HIV/AIDS in Ruanda

1.3.1 Epidemiologie

Ruanda gehört zu den zehn am schwersten von HIV/AIDS betroffenen Ländern in Afrika. UNAIDS schätzte die Zahl infizierter Individuen für das Jahr 2003 auf etwa 250 000 - 5,1% der Bevölkerung (37, 219). Die HIV-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung belief sich nationalen Studien aus dem Jahr 2005 zufolge auf 4% bis 11% (243). Frauen trugen damals wie heute die Hauptlast der Epidemie: Während 3,6% der weiblichen Bevölkerung infiziert waren, belief sich die Prävalenz unter Männern auf nur 2,3%. Außerdem zeigte sich ein deutliches Stadt-Land-Gefälle mit höchsten Werten in der Hauptstadt Kigali (7,6%) und weitaus niedrigeren Werten in ländlichen Gebieten (2,2%), wo mehr als 80% der Bevölkerung Ruandas leben (219). Im Jahr 2003 lag der Anteil infizierter Schwangerer, die im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen in verschiedenen städtischen Krankenhäusern der Hauptstadt Kigali auf HIV getestet wurden, bei 13,2%. Außerhalb städtischer Zentren lag die Prävalenz bei den getesteten Schwangeren bei 3,1% (243).

Insgesamt konnte für den Zeitraum von 1998 bis 2003 ein abnehmender Trend beobachtet werden, der in erster Linie auf die verbesserte Situation in den Städten zurückzuführen ist. Dies darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass die AIDS-Epidemie in Ruanda bereits tiefgreifende gesellschaftliche Spuren hinterlassen hat und die Bevölkerung heute ähnliche menschliche Tragödien erlebt, wie zu Zeiten des Genozids. 1994 hinterließ der Völkermord etwa 400 000 Kinder elternlos. Acht Jahre danach, im Jahr 2002, wurde die Zahl der Waisen in Ruanda auf über 1,2 Millionen geschätzt, etwa 30% aller Kinder des Landes und damit eine der höchsten Raten weltweit (153, 219).

1.3.2 Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie

Die Koordination aller Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie obliegt einem nationalen Komitee des Gesundheitsministeriums (*National AIDS Control Commission, CNLS*). Finanzielle, personelle und logistische Unterstützung erhält die Regierung Ruandas von zahlreichen internationalen Partnern, insbesondere von der US-amerikanischen Regierung (*Emergency Plan/PEPFAR*), der Weltbank (*Multi-Country HIV/AIDS Program/MAP*), *Global*

Fund, *Clinton Foundation* und der UN (mit UNICEF, WFP, WHO). Seit 2002 wurden sukzessiv politische Rahmenbedingungen zur landesweiten Etablierung präventiver und therapeutischer Programme geschaffen.

Im Jahr 2003 wurden nationale Kriterien für die Teilnahmeberechtigung an antiretroviralen Therapieprogrammen definiert. Ein 2004 erlassenes Ministerialdekret eröffnete auch einkommensschwachen Familien Zugang zu antiretroviraler Therapie. Bei einem monatlichen Einkommen von unter 70 Euro (50 000 RWF) pro Haushalt sollten alle therapieassoziierten Kosten durch Spenden gedeckt werden (83). Die Entscheidung über eine kostenfreie Therapie wird individuell nach Evaluation der finanziellen Möglichkeiten des Patienten gefällt. Im Falle einer Bewilligung steht der Patient in der moralischen Pflicht, durch gute Compliance seinen Beitrag zum Therapieerfolg zu leisten.

Erfolgreiche Verhandlungen zwischen Pharmakonzernen und der ruandischen Regierung sowie Vertretern von UNAIDS und der *Clinton Foundation* führten zu einer drastischen Kostenreduktion der antiretroviralen Therapie von monatlich 34 000 RWF auf 10 000 RWF (14€) (219). Schätzungen der WHO zufolge bedurften im Jahr 2003 etwa 36 000 Menschen einer antiretroviralen Therapie. Nur 4 000 Patienten wurden hingegen therapiert. Bis August 2004 stieg die Zahl auf 5 156, was einer therapeutischen Abdeckung von 18% entsprach (243). Im März 2007 konnten bereits 37 200 Menschen von einer Therapie profitieren (176).

Die präventiven Maßnahmen umfassen eine Vielzahl verschiedener Bereiche: Die Förderung von Bildung, Information und Kommunikation (*information, education, communication/IEC*) sowie protektiver Verhaltensweisen im Umgang mit HIV (*behaviour change communication/BCC*), die Ausweitung von VCT-Programmen (*Voluntary Counselling and Testing*) zur freiwilligen Testung sowie von PMTCT-Programmen (*Prevention of Mother to Child Transmission*) zur Prävention der vertikalen Transmission, die Förderung der Akzeptanz von Kondomen sowie die rasche und adäquate Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten, das Screening von Blutprodukten sowie Maßnahmen zum Schutze des medizinischen Personals am Arbeitsplatz (219). *Voluntary Counselling and Testing (VCT)* bietet den freiwilligen Teilnehmern nicht nur die Möglichkeit, den eigenen HIV-Status zu erfahren, sondern vermittelt gleichzeitig Strategien zur individuellen Risikoreduktion sowie zum Schutze anderer Personen, insbesondere der Sexualpartner. Im Falle eines positiven Ergebnisses werden die Patienten einer weiterführenden Diagnostik zugeführt. Im Jahr 2006 nahmen insgesamt 465 500 Personen das Angebot der freiwilligen Testung und Beratung an landesweit 251 medizinischen Einrichtungen in Anspruch (176). Für die Dienstleistung waren vom Teilnehmer 200 RWF (30 Cents) zu entrichten. PMTCT-Programme fokussieren auf die

Prävention der vertikalen Transmission. Von 2004 bis 2006 nahmen über 400 000 schwangere Frauen teil (176). Durch eine sukzessive Ausweitung der Programme konnte die Rate derer, die Nevirapin zur Prävention erhielten, von 14% infizierter Schwangerer im Jahr 2003 auf 28% im Jahr 2005 angehoben werden.

Die Ausweitung der präventiven und therapeutischen Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie zeigt sich nicht zuletzt am enormen Anstieg der finanziellen Ausgaben von knapp 8 Millionen US Dollar im Jahr 2003 auf über 78 Millionen US Dollar im Jahr 2005 (219).

1.3.3 Schwierigkeiten im Kampf gegen HIV/AIDS

Ruanda steht an 159. Stelle im UN Armuts Index (*2004 Human Development Index*) und gehört damit zu den bedürftigsten Staaten weltweit (220). Etwa 60% der Bevölkerung leben in Armut. 1994 wurde in weniger als hundert Tagen ein Zehntel der Bevölkerung ausgelöscht. Zu den Opfern des Genozids zählte eine unverhältnismäßig große Anzahl an gebildeten Bürgern des Landes, darunter Ärzte, Krankenschwestern und anderes medizinisches Fachpersonal. Schätzungen zufolge wurde knapp eine halbe Million Mädchen und Frauen Opfer von Vergewaltigung und sexueller Gewalt. Massive Migrationsbewegungen führten nach dem Völkermord zu einer neuen Siedlungsstruktur mit starken Zuwächsen städtischer Zentren.

Auch heute noch ist der Mangel an medizinisch geschultem Personal ein landesweites Problem. Die Ausstattung vieler Krankenhäuser und Gesundheitszentren ist mangelhaft. Hinzu kommt die generell schwache Infrastruktur des Landes, die Patiententransporte sowie die telefonische und elektronische Anbindung der oft entlegenen Krankenhäuser zuweilen unmöglich macht. Aufgrund der weit verbreiteten Stigmatisierung infizierter Individuen schrecken zudem viele Personen vor einer individuellen Testung oder Bekanntgabe des HIV-Status zurück.

1.4 Hintergrund: Motivation zur Doktorarbeit

Die Idee zur vorliegenden Arbeit entstand während meines ersten Aufenthaltes in Ruanda im Jahre 2005: Ich absolvierte eine achtwöchige Famulatur im *Centre de Santé de Kimironko*, einem von *Ärzte ohne Grenzen* geleiteten Krankenhaus in einem Vorort der Hauptstadt Kigali, wo HIV-infizierte Patienten sowohl ambulant als auch stationär betreut wurden. So kam ich erstmals während meiner medizinischen Ausbildung in persönlichen Kontakt mit HIV-infizierten Patienten und lernte, welche tiefgreifende Veränderungen die Erkrankung

nicht nur für den Einzelnen, sondern auch für die gesellschaftlichen Strukturen des Landes bedeutete. Mein Interesse an diesem Thema wurde so erstmals geweckt.

Erst durch den Kontakt zu den Ärzten im Krankenhaus Shyira, dem amerikanischen Ehepaar Dr. Louise und Dr. Caleb King, sowie später zu Prof. Dr. Bernd Salzberger an der Abteilung für Innere Medizin an meiner Heimatuniversität konnte die Idee zur Durchführung einer klinischen Studie zum Thema HIV/AIDS in Ruanda verwirklicht werden. Im Folgejahr reiste ich erneut nach Ruanda und begann mit der Datenerhebung. Anhand eines standardisierten Fragebogens erhob ich in persönlichen Gesprächen die Informationen zur vorliegenden Studie. Eine Krankenschwester übersetzte aus der Landessprache Kinyarwanda ins Französische. So konnte ich nicht nur eine große Menge an klinischen und laborchemischen Daten sammeln, sondern gewann gleichermaßen Einblicke in das Leben und die oft tragischen Schicksale der von HIV betroffenen Menschen.

2 Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Die vorliegenden Daten wurden im Zeitraum von April bis Juli 2006 an zwei verschiedenen Krankenhäusern erhoben: Dem Hôpital de Shyira, welches zum Verwaltungsdistrikt Nyabihu zählt, sowie dem Hôpital de Gisenyi des Distrikts Rubavu. Beide Krankenhäuser gehören zur Westprovinz Ruandas.

Die antiretroviral behandelten HIV-Patienten wurden im Rahmen routinemäßiger Verlaufskontrollen, im Anschluss an ärztliche Konsultationen bei klinischer Symptomatik oder im Zuge eines stationären Aufenthaltes befragt. Hierzu wurde ein standardisierter Fragebogen entwickelt.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Beobachtung eingeschlossen wurden erwachsene HIV-positive Patienten, welche gemäß landesweit gültiger Einschlusskriterien einer antiretroviral Therapie zugeführt worden und mindestens vier Wochen lang therapiert waren. Die Einschlusskriterien sind klinischer und biologischer Natur und wurden von einer nationalen Kommission definiert. Sie basieren auf der Evaluation der CD4-Zellzahlen sowie der WHO-Klassifikation (siehe Anhang 3).

Das Therapieregime bestand aus einer Tripel-Therapie, welche vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung klinischer und laborchemischer Daten festgelegt worden war. Insbesondere die Diagnose einer Tuberkulose oder das Vorliegen einer Gravidität beeinflusste die Wahl der Medikamente.

Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr mündliches Einverständnis zur anonymisierten Dokumentation und Auswertung ihrer Daten. Den Patienten wurde erklärt, dass die Datensammlung der Evaluation der Therapieeffizienz diene und keinerlei Einfluss auf die Güte ihrer Behandlung habe.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Lediglich pädiatrische HIV-Patienten im Alter von unter 15 Jahren wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

2.2 Behandlung

Folgende Medikamente stehen bei der Behandlung von HIV-Patienten in Ruanda zur Verfügung: Zidovudin (AZT), Didanosin (ddI), Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC) und Abacavir aus der Gruppe der nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI), Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV) als nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) sowie die Protease-Inhibitoren Saquinavir, Indinavir, Lopinavir und Ritonavir. Bei den Patienten, deren Daten in die Analyse eingeschlossen wurden, kamen keine Protease-Inhibitoren zum Einsatz. Folgende Substanzen wurden in jeweils unterschiedlicher Kombination verwendet: Zidovudin (AZT), Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC), Abacavir, Nevirapin (NVP) und Efavirenz (EFV).

2.3 Untersuchungsmethoden

Sobald ein HIV-infizierter Patient einer antiretroviralen Therapie zugeführt worden war, erfolgten regelmäßige Kontrollen durch klinische und laborchemische Untersuchungen. Die Zeitspanne zwischen zwei Kontrollterminen sollte dabei sechs Monate nicht überschreiten, war jedoch generell abhängig von der CD4-Zellzahl sowie dem allgemeinen Befinden des Patienten. Bei einer CD4-Zellzahl von unter 500/ μ l wurde die Zeitspanne zwischen zwei Terminen auf drei Monate reduziert.

Alle Daten wurden retrospektiv zum Untersuchungszeitpunkt erhoben. Vor Beginn der Therapie waren sowohl immunologische Daten im Sinne der CD4-Zellzahl als auch Parameter der Hämatologie und klinischen Chemie bestimmt worden. Im Einzelnen zählten hierzu: Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Leukozytenzahl, Lymphozyten (in %), neutrophile Granulozyten (in %) und Thrombozytenzahl sowie Harnstoff, Kreatinin und die Leberenzyme GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase). Zusätzlich wurden demographische Daten wie Alter und Geschlecht festgehalten. Krankheitsspezifische Parameter wie Admissionsmodus (VCT, PMTCT, Hospitalisierung oder externe Konsultation), Dauer und unerwünschte Nebenwirkungen der Cotrimoxazol-Medikation, Art und Dauer der antiretroviralen Therapie sowie ein etwaiger Wechsel des Therapieschemas, vor allem im Rahmen einer antituberkulotischen Medikation, wurden ebenfalls dokumentiert.

Insbesondere zu Beginn der Therapie war eine engmaschige Überwachung der Patienten im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen der Therapie angestrebt worden. Hierzu wurden nach zwei-, vier-, acht- und zwölfwöchiger Behandlungsdauer die Transaminasenwerte GOT

und GPT bestimmt. Der immunologische Status war anhand der CD4-Zellzahl jeweils im Abstand von sechs Monaten und weitere Parameter der klinischen Chemie und Hämatologie in Abhängigkeit vom Befinden des Patienten erhoben worden.

Die Evaluation des klinischen Bildes im Verlauf der Therapie erfolgte in Anlehnung an die vier Stadien der WHO-Klassifikation (siehe Anhang 2). Zur Bestimmung des Ernährungszustandes dienten regelmäßige Gewichtskontrollen und die Berechnung der BMI-Werte (*Body Mass Index*). Die Erfassung des Karnofsky-Index für den Zeitraum vor als auch während der Therapie galt der Einschätzung des allgemeinen Aktivitätsniveaus des Patienten (siehe Anhang 4).

Besonderes Augenmerk galt außerdem der Erfassung der Tuberkulose-Screening-Kriterien sowie der Dokumentation nachgewiesener Tuberkuloseerkrankungen (siehe Anhang 5).

2.4 Laborchemische Untersuchungen

Die CD4-Zellzahl wurde aus EDTA-Venenblut durch Fluoreszenzmessung im BD FACScout System (BD Biosciences, California, USA) bestimmt, wobei die Markierung mithilfe fluoreszierender Antikörper (BD FACScout reagent kit) erfolgte. Die Proben wurden in gekühltem Zustand transportiert und innerhalb von 48 Stunden ausgewertet.

Die hämatologische Blutanalyse erfolgte abhängig von der lokalen Verfügbarkeit an Laborgeräten durch unterschiedliche Messmethoden: Im Hôpital de Gisenyi wurden die Parameter Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten- und Leukozytenzahlen sowie das Differentialblutbild vollautomatisch bestimmt. Dazu wurde Venen- oder Kapillarblut in QBC-Kapillaren (QBC Accutubes) gefüllt und nach Zentrifugation im QBC Autoread Plus (Becton Dickinson) vermessen.

Im Hôpital de Shyira wurden diese hämatologischen Parameter durch unterschiedliche Methoden einzeln erhoben: Der Hämoglobin-Wert wurde mithilfe einer einfachen Farbskala (CoPack) abgeschätzt. Dazu wurde venöses Blut auf einen absorbierenden Teststreifen aufgebracht und die resultierende Rotfärbung optisch mit einer sechsstufigen Skala verglichen. Die unterschiedlichen Farbintensitäten entsprachen dabei Hämoglobinwerten von minimal 4 g/dl bis maximal 14 g/dl.

Zur Hämatokritbestimmung wurde venöses Blut in heparinisierte Kapillaren gefüllt und nach zehnminütiger Zentrifugation optisch vermessen.

Die Leukozytenzahlen wurden durch manuelle Zellzählung bestimmt. Nach Dilution des Blutes und konsekutiver Hämolysen der Erythrozyten wurde die Leukozytenverdünnung in

eine Neubauer-Kammer gefüllt. Die Auszählung von vier Quadraten im Mikroskop erlaubte die anschließende rechnerische Ermittlung der Leukozytenkonzentration im Blut.

Auch das Differentialblutbild wurde vom Laborpersonal durch mikroskopische Analyse erstellt: Dazu wurden zunächst Ausstriche angefertigt und diese in der Folge nach Pappenheim (May-Grünwald, Giemsa) gefärbt. Die Präparate wurden mit einem Ölimmersionsobjektiv durchmustert und dabei die Differenzierung von insgesamt 100 Leukozyten vorgenommen.

Die Bestimmung der Leberenzyme GPT und GOT erfolgte in beiden Krankenhäusern durch vollautomatische photometrische Messungen (Visual BIOMERIEUX, Marcy-l'Etoile, France) nach Zugabe der entsprechenden Reaktionslösungen (Enzyline ASAT/GOT monoréactif bzw. Enzyline ALAT/GPT monoréactif).

Auch die Kreatinin- und Harnstoffbestimmungen erfolgten durch Absorptionsmessungen im Photometer (Visual BIOMERIEUX, Marcy-l'Etoile, France) mithilfe der jeweiligen Reagenzien (Créatinine cinétique bzw. Urea-Kit S).

2.5 Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse

Alle während der Beobachtung aufgetretenen, mit der Therapie assoziierten Ereignisse waren als Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse erfasst worden. Hierzu zählten alle vom Arzt beobachteten klinischen Ereignisse oder vom Patienten berichteten Vorkommnisse.

Es wurden sowohl laborchemische als auch klinisch relevante Veränderungen festgehalten. Abweichungen der Transaminasen GPT und GOT sowie der Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum wurden jeweils in Relation zu den vor Therapiebeginn bestimmten Werten evaluiert. Die Einteilung der Toxizität erfolgte gemäß WHO-Vorgaben in vier Schweregrade (siehe Anhang 6).

Besonderes Augenmerk bei der Evaluation klinischer Nebenwirkungen galt den gastrointestinalen, dermatologischen und neurologischen Veränderungen.

2.6 Beurteilung des Therapieerfolges

Die Evaluation des Therapieerfolges orientierte sich an laborchemischen und klinischen Veränderungen. Die CD4-Zellzahl diente dabei als Indikator des immunologischen Ansprechens und war sowohl zu Therapiebeginn als auch im Laufe der antiretroviralen Therapie in mindestens sechsmonatigen Abständen bestimmt worden. Zur Quantifizierung der klinischen Symptomatik wurden WHO-Stadienzugehörigkeit, BMI-Wert, Karnofsky-Index

und Tuberkulose-Inzidenz herangezogen. Auch die Frequenz der ärztlichen Konsultationen und der Krankenhausaufnahmen wurden berücksichtigt.

2.7 Statistische Auswertung

Die vorliegenden Daten wurden retrospektiv erfasst und mithilfe der Statistiksoftware SPSS 8.0 (SPSS Inc Chicago, USA) analysiert. Die Auswertung stützt sich im Wesentlichen auf Methoden der deskriptiven Statistik.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Von April bis Juli 2006 wurden insgesamt 189 Patienten mündlich befragt. Davon wurden 106 Patienten im Hôpital de Shyira und 83 Patienten im Hôpital de Gisenyi behandelt.

Zahlenmäßig überwog das weibliche Geschlecht. Nur 30% aller befragten Patienten waren Männer. Im Hôpital de Gisenyi war das Verhältnis ausgewogener: Der Prozentsatz antiretroviral behandelter weiblicher Patienten belief sich auf 64%. Im Hôpital de Shyira waren hingegen drei von vier Patienten (75%) Frauen.

Das Alter der Patienten reichte von 18 bis 73 Jahren mit einem mittleren Alter von 40 Jahren. Insgesamt waren 146 Patienten (77%) im Rahmen staatlicher Angebote zur freiwilligen Testung und Beratung (*Voluntary Counselling and Testing, VCT*) als HIV-positiv erkannt und gemäß der landesweit gültigen Einschlusskriterien einer antiretroviralen Therapie zugeführt worden. Bei 26 Patienten (14%) war die Diagnose im Zuge eines stationären Krankenhausaufenthaltes und bei weiteren 17 Patientinnen (9%) im Rahmen der staatlichen PMTCT-Programme (*Prevention of Mother to Child Transmission, PMTCT*) zur Prävention einer vertikalen Übertragung von der infizierten Mutter auf das Kind gestellt worden.

Tabelle 1: Beschreibung des Patientenkollektivs

Charakteristikum	Anzahl n (%)
<i>Standort</i>	
Shyira	106 (56%)
Gisenyi	83 (44%)
<i>Geschlecht</i>	
weiblich	133 (70%)
männlich	56 (30%)
<i>Admissionsmodus</i>	
VCT	146 (77%)
Hospitalisierung	26 (14%)
PMTCT	17 (9%)
<i>Alter in Jahren, Mittel (Intervall)</i>	40 (18-73)

3.1.1 Vorbehandlung mit Cotrimoxazol

Alle 189 Patienten erhielten Cotrimoxazol zur Primärprophylaxe opportunistischer Infektionen. Die Einschlusskriterien orientierten sich an den Empfehlungen der WHO. Folglich war die Prophylaxe bei allen symptomatischen Patienten, bei asymptomatischen Patienten mit CD4-Zellzahlen unter 350/μl sowie bei Patienten mit nachgewiesener Tuberkulose-Erkrankung initiiert worden.

Die tägliche Dosis belief sich auf 160 mg Sulfamethoxazol in Kombination mit 800 mg Trimethoprim. Die Behandlungsdauer erstreckte sich von minimal 2 Wochen bis maximal 74 Monaten. Zum Zeitpunkt des Interviews waren die Patienten im Mittel 11 Monate lang prophylaktisch vorbehandelt.

Bei vier Patienten (2%) musste die Cotrimoxazol-Medikation aufgrund schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Der Therapieabbruch erfolgte im Median nach 14 Wochen.

3.1.2 Antiretrovirale Medikation

Gemäß landesweit gültiger Richtlinien erhielten alle Patienten eine Tripel-Kombination aus nukleosidischen und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Protease-Inhibitoren kamen, obwohl sie in Ruanda verfügbar sind, nicht zum Einsatz.

Die Kombination aus Stavudin, Lamivudin und Nevirapin erhielten 151 (80%) der insgesamt 189 Patienten. Die Tripel-Therapie aus Zidovudin, Lamivudin und Nevirapin wurde bei acht Patienten (4%) eingesetzt. Beide Schemata gehören gemäß der Leitlinien des nationalen AIDS-Zentrums (*Treatment and Research AIDS Center, TRAC*) zu Therapieoptionen des Erstregimes.

Bei insgesamt 16 Patienten (8%) hatte das Auftreten einer therapiebedürftigen Tuberkuloseinfektion eine Adaptation des Therapieschemas verlangt.

Acht Patienten (4%) erhielten nach initialer Behandlung mit d4T/3TC/NVP die Kombination aus Stavudin, Lamivudin und Efavirenz. Bei fünf dieser Patienten war der Wechsel aufgrund der Notwendigkeit einer begleitenden antituberkulotischen Therapie erfolgt. Drei Patienten zeigten Nebenwirkungen, die auf die Einnahme von Nevirapin zurückgeführt wurden. Zwei weitere Patienten (1%) erhielten nach anfänglicher Therapie mit d4T/3TC/NVP die Kombination aus Zidovudin, Lamivudin und Efavirenz. Auch bei diesen beiden Patienten war die Umstellung aufgrund einer parallel verlaufenden Tuberkulosetherapie notwendig geworden. Insgesamt fünf Patienten (3%) wurden von Beginn an mit der Kombination aus

Zidovudin, Lamivudin und Efavirenz behandelt. Stavudin, Lamivudin und Efavirenz kamen bei 14 Patienten (7%) zum Einsatz. Bei einem einzigen Patienten erfolgte die Umstellung von d4T/3TC/NVP auf die Kombination aus Zidovudin, Lamivudin und Abacavir.

Tabelle 2: Antiretrovirale Therapie

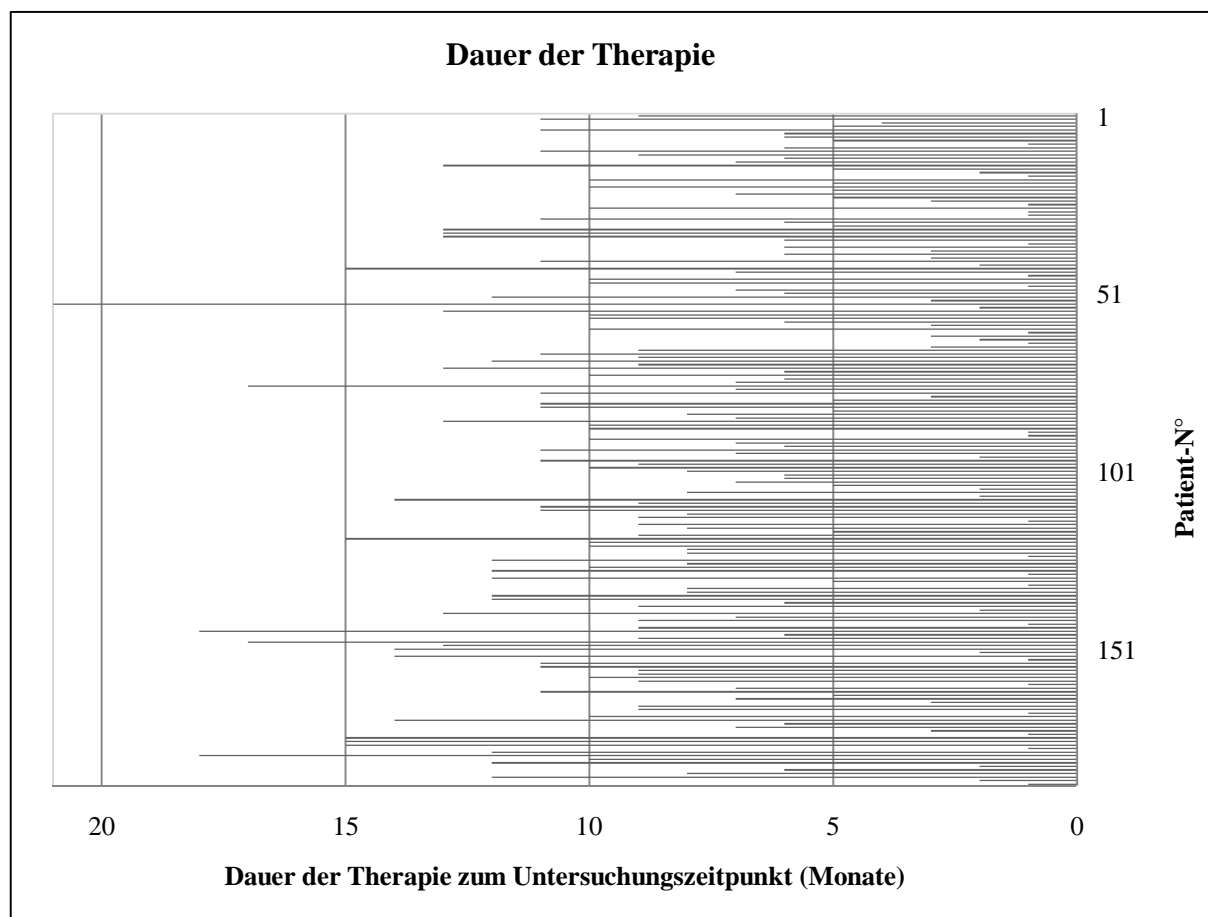
Therapieschema		Anzahl n (%)
<i>Erstregime</i>		
d4T/3TC/NVP		151 (80%)
AZT/3TC/NVP		8 (4%)
<i>Erstregime bei Co-Infektion Tb-HIV</i>		
d4T/3TC/EFV		7 (4%)
AZT/3TC/EFV		2 (1%)
<i>Schemawechsel bei Co-Infektion Tb-HIV</i>		
<i>Initiales Schema</i>	<i>Fortgeführtes Schema</i>	
d4T/3TC/NVP	d4T/3TC/EFV	5 (3%)
d4T/3TC/NVP	AZT/3TC/EFV	2 (1%)
<i>Schema bei NVP-Kontraindikation</i>		
d4T/3TC/EFV		7 (4%)
AZT/3TC/EFV		3 (2%)
<i>Schemawechsel bei Nebenwirkungen</i>		
<i>Initiales Schema</i>	<i>Fortgeführtes Schema</i>	
d4T/3TC/NVP	d4T/3TC/EFV	3 (2%)
d4T/3TC/NVP	AZT/3TC/ABC	1 (0,5%)

Zum Zeitpunkt des Interviews waren die Patienten durchschnittlich acht Monate antiretroviral vorbehandelt. Die Zeitspanne erstreckte sich dabei von minimal vier Wochen bis maximal 21 Monaten. Damit liegen Daten zu insgesamt 1440 Monaten antiretroviraler Therapie vor.

Tabelle 3: Dauer der antiretroviralen Therapie zum Untersuchungszeitpunkt

<i>Dauer (Monate)</i>	<i>Anzahl n/189</i>	<i>Kumulative Anzahl</i>
1	23	189
2 – 6	54	166
7 – 12	89	112
13 – 18	22	23
19 – 21	1	1

Diagramm 1: Dauer der Therapie zum Untersuchungszeitpunkt 0



3.2 Immunologische Wirksamkeit

Zur Beurteilung des Immunstatus wurden die CD4-Zellzahlen regelmäßig bestimmt. Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie erfolgte die Untersuchung in jeweils sechsmonatigen Abständen. Zeigte ein Patient CD4-Werte unter $500/\mu\text{l}$, so wurde diese Zeitspanne auf drei Monate reduziert. Unter Therapie wurde das immunologische Ansprechen im Abstand von jeweils sechs Monaten evaluiert.

Zu Therapiebeginn belief sich die CD4-Zellzahl im Median auf $161/\mu\text{l}$ ($5/\mu\text{l} - 359/\mu\text{l}$). Eine kontinuierliche Abnahme zeigte sich im Jahresverlauf vor Aufnahme eines antiretroviralen Schemas: Während sich die mediane CD4-Zahl zwölf Monate vor Therapiebeginn noch auf $311/\mu\text{l}$ ($101/\mu\text{l} - 938/\mu\text{l}$) belief, so fiel der Wert nach sechs Monaten um 41% auf $184/\mu\text{l}$ ($16/\mu\text{l} - 623/\mu\text{l}$).

Nach Therapiebeginn zeigte sich ein kontinuierlicher Zuwachs an CD4-positiven Lymphozyten: Bereits nach sechs Monaten konnte ausgehend vom Wert bei Beginn der Therapie ein medianer Anstieg von 51% verzeichnet werden. Die Zellzahl lag im Median bei $244/\mu\text{l}$ ($58/\mu\text{l} - 1100/\mu\text{l}$). Nach insgesamt zwölfmonatiger Therapiedauer belief sich die mediane CD4-Zahl auf $277/\mu\text{l}$ ($46/\mu\text{l} - 998/\mu\text{l}$).

Diagramm 2: CD4-Zellzahlen im Verlauf

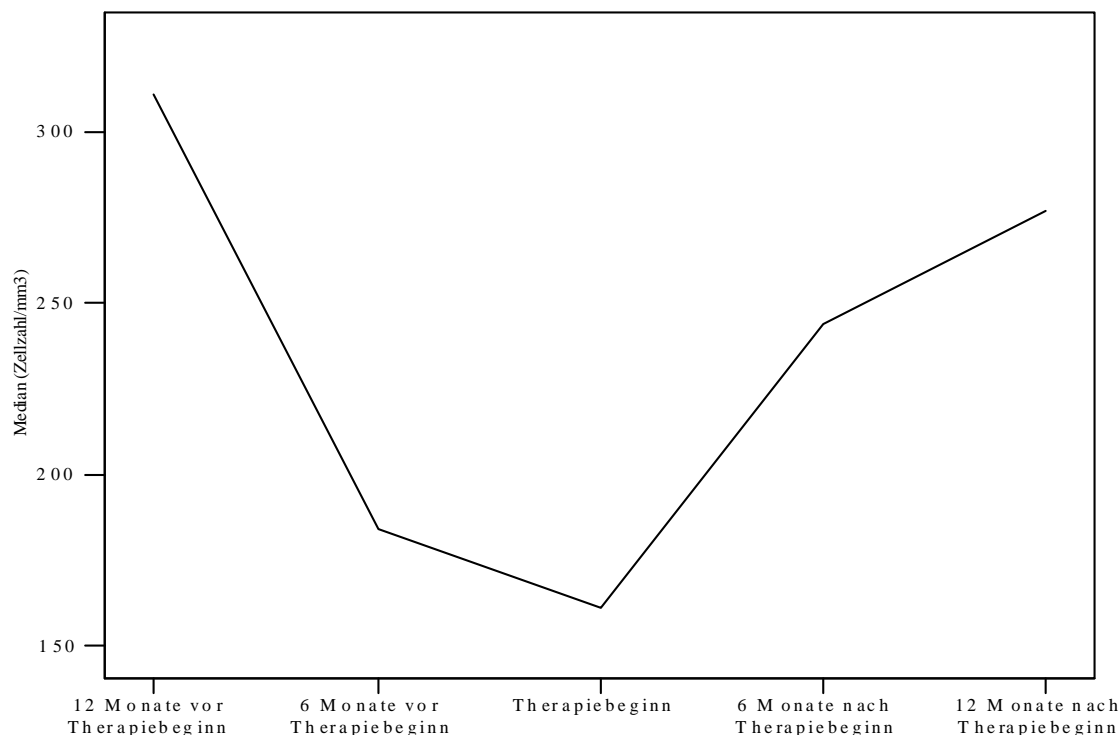


Tabelle 4: Entwicklung der CD4-Zahlen

Zeitpunkt der Bestimmung in Relation zum Therapiebeginn (in Monaten); (n)	-12 (n 27)	-6 (n 106)	0 (n 90)	6 (n 115)	12 (n 45)
Median (Zellen/ μ l)	311	184	161	244	277
Mittelwert (Zellen/ μ l)	344	182	160	274	301
Intervall (Zellen/ μ l)	101-938	16-623	5-359	58-1100	46-998

3.3 Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche

Die antiretrovirale Therapie zeigte bei 162 Patienten (86%) unerwünschte Auswirkungen. Diese äußerten sich sowohl als klinische Nebenwirkungen als auch im Sinne pathologischer laborchemischer Veränderungen.

Eine Anpassung des Therapieschemas musste jedoch nur bei einem geringen Teil dieser Patienten (2%) vorgenommen werden.

3.3.1 Klinisch relevante Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen:

Gastrointestinale Beschwerden beklagten 91 Patienten (48%). Diese äußerten sich primär in Form von Übelkeit (40%) und Erbrechen (24%). Besondere Beachtung sollte der Tatsache beigemessen werden, dass beide Beschwerdebilder vor allem dann auftraten, wenn die Medikamente ohne Nahrung, also nur mit Flüssigkeit eingenommen wurden: Hierunter zeigten 41 von 76 Patienten (54%) Übelkeit sowie 25 von 45 Patienten (55%) Erbrechen.

Bei 16 Patienten (21%) sistierte die Übelkeit nach 14 bis 21 Tagen. Auch Erbrechen als unerwünschte Nebenwirkung trat bei 12 Patienten (27%) lediglich während der ersten zwei bis drei Therapiewochen auf.

Zentralnervöse Nebenwirkungen:

104 Patienten (55%) klagten über zentralnervöse Nebenwirkungen. Diese umfassen mit absteigender Häufigkeit: Schwindel (29%), Müdigkeit (22%), Kopfschmerzen (21%), Schläfrigkeit (20%), Schlaflosigkeit (9%), allgemeines Unwohlsein (5%) sowie depressive (4%) oder ängstliche Stimmungslage (2%).

Bei einem Teil der Patienten sistierten die Beschwerden nach zwei bis drei Wochen. Die Rückbildungstendenz war in Abhängigkeit von der Symptomatik unterschiedlich stark ausgeprägt: Während sich 40% der Patienten mit anfänglicher Einschränkung des allgemeinen Wohlbefindens rasch erholten, zeigte eine Verschiebung des Affekts zum depressiven Pol die

stärkste Persistenz. Hier konnte eine Rückbildung der Symptomatik bei nur 14% verzeichnet werden. Ängstlichkeit als unerwünschtes Ereignis persistierte bei allen drei betroffenen Patienten.

Dermatologische Nebenwirkungen:

Dermatologische Nebenwirkungen im Sinne eines Exanthems oder Pruritus traten bei insgesamt 42 Patienten (22%) auf. 12 dieser Patienten zeigten beide Erscheinungen parallel. Das Exanthem als unerwünschtes Ereignis bildete sich im Laufe der Therapie bei 47% der betroffenen Patienten zurück. Juckreiz sistierte lediglich bei 32%.

Zwei Patienten (1%) entwickelten ein Stevens-Johnson-Syndrom, welches eine schwere Hypersensitivitätsreaktion der Haut u.a. nach Medikamenteneinnahme darstellt. Einer dieser beiden Patienten erhielt in der Folge ein neues Therapieschema mit Abacavir.

Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem:

58 Patienten (31%) beklagten Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem mit Zeichen einer peripheren Neuropathie (PNP) und Parästhesien. Dabei zeigte sich nur eine geringe Rückbildungstendenz. Bei 84% der betroffenen Patienten blieben die Beschwerden während der gesamten Therapiedauer bestehen.

Tabelle 5: Gastrointestinale Nebenwirkungen

	<i>Anzahl n der Patienten mit Nebenwirkungen</i>			
<i>Symptom</i>	<i>während der gesamten Zeitdauer</i>	<i>nur zu Therapiebeginn</i>	<i>bei Einnahme ohne feste Nahrung</i>	<i>Gesamt (%)</i>
Übelkeit	19	16	41	76 (40%)
Erbrechen	8	12	25	45 (24%)
Appetitlosigkeit	13		1	14 (7%)
Abdominelle Schmerzen	2	3	6	11 (6%)
Diarrhö	1	2	3	6 (3%)
Flatulenz	1	1	1	3 (2%)

Tabelle 6: Zentralnervöse Nebenwirkungen

	<i>Anzahl n der Patienten mit Nebenwirkungen</i>		
<i>Symptom</i>	<i>während der gesamten Zeitdauer</i>	<i>nur zu Therapiebeginn</i>	<i>Gesamt (%)</i>
Schwindel	37	17	54 (29%)
Müdigkeit	29	12	41 (22%)
Kopfschmerzen	26	14	40 (21%)
Schläfrigkeit	26	13	39 (20%)
Schlaflosigkeit	12	4	16 (9%)
Allg. Unwohlsein	6	4	10 (5%)
Depressiver Affekt	6	1	7 (4%)
Ängstlichkeit	3	-	3 (2%)

Tabelle 7: Dermatologische Nebenwirkungen

	<i>Anzahl n der Patienten mit Nebenwirkungen</i>		
<i>Symptom</i>	<i>während der gesamten Zeitdauer</i>	<i>nur zu Therapiebeginn</i>	<i>Gesamt (%)</i>
Exanthem	10	9	19 (10%)
Pruritus	23	11	34 (18%)
Stevens-Johnson	-	2	2 (1%)

Tabelle 8: Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem

	<i>Anzahl n der Patienten mit Nebenwirkungen</i>		
<i>Symptom</i>	<i>während der gesamten Zeitdauer</i>	<i>nur zu Therapiebeginn</i>	<i>Gesamt (%)</i>
PNP	23	4	27 (14%)
Parästhesien	29	6	35 (19%)

3.3.2 Laborchemische Veränderungen

Vor Beginn der antiretroviralen Therapie zeigten acht Patienten (5%) eine Erhöhung der GPT- und 22 Patienten (15%) erhöhte GOT-Werte im Serum. Ob es sich bei diesen Patienten um lebergesunde Individuen handelte oder ob die Laborbefunde durch Leberschäden, insbesondere im Rahmen einer Hepatitis verursacht wurden, konnte aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten nicht aufgedeckt werden. Insgesamt 23 Patienten zeigten vor Therapiebeginn Erhöhungen vom WHO-Grad I und sechs Patienten vom WHO-Grad II. Bei einem Patienten lagen die Werte oberhalb der Lebertoxizitätsgrenze. Nach vierwöchiger Therapiedauer waren bei 10% die GPT- und bei 20% die GOT-Werte oberhalb der Norm. Der Großteil entfiel dabei auf Erhöhungen vom WHO-Grad I. Wiederum ein Patient zeigte Werte im toxischen Bereich.

Nach insgesamt drei Monaten antiretroviraler Therapie war bei 23% der Blutproben eine Erhöhung von GPT und bei 35% von GOT nachzuweisen. 84% aller pathologischen Werte lagen dabei innerhalb der Grenzen des WHO-Grades I. Drei Patienten zeigten erhöhte Werte vom Grad II und weitere drei Patienten lagen mit ihren Werten im hepatotoxischen Bereich.

Für den Zeitpunkt nach sechsmonatiger Therapiedauer liegen Ergebnisse von insgesamt 49 Blutuntersuchungen vor. Bei 18% der Proben wurden erhöhte Werte festgestellt. Vier Patienten zeigten Erhöhungen vom Grad I, weitere vier vom Grad II. Ein Patient zeigte Werte oberhalb der Toxizitätsgrenze.

Tabelle 9: Transaminasenerhöhungen vor Therapiebeginn

<i>Geschlecht</i>	<i>Labor</i>	<i>Gesamt/n (%)</i>	<i>WHO Grad</i>			
			I	II	III	IV
weiblich	GPT	6/107 (6%)	3	3	-	-
	GOT	16/104 (15%)	13	2	1	-
männlich	GPT	2/41 (5%)	2	-	-	-
	GOT	6/39 (15%)	5	1	-	-
Gesamt	GPT	8/148 (5%)	5	3	-	-
	GOT	22/143 (15%)	18	3	1	-

Tabelle 10: Transaminasenerhöhungen nach 4-wöchiger Therapie

<i>Geschlecht</i>	<i>Labor</i>	<i>Gesamt/n (%)</i>	<i>WHO Grad</i>			
			I	II	III	IV
weiblich	GPT	6/54 (11%)	5	1	-	-
	GOT	10/53 (19%)	7	2	1	-
männlich	GPT	1/17 (6%)	-	1	-	-
	GOT	4/17 (24%)	3	1	-	-
Gesamt	GPT	7/71 (10%)	5	2	-	-
	GOT	14/70 (20%)	10	3	1	-

Tabelle 11: Transaminasenerhöhungen nach 3-monatiger Therapie

<i>Geschlecht</i>	<i>Labor</i>	<i>Gesamt/n (%)</i>	<i>WHO Grad</i>			
			I	II	III	IV
weiblich	GPT	13/45 (29%)	12	1	-	-
	GOT	17/45 (38%)	14	2	1	-
männlich	GPT	2/21 (10%)	1	-	1	-
	GOT	6/21 (29%)	5	-	1	-
Gesamt	GPT	15/66 (23%)	13	1	1	-
	GOT	23/66 (35%)	19	2	2	-

Tabelle 12: Transaminasenerhöhungen nach 6-monatiger Therapie

<i>Geschlecht</i>	<i>Labor</i>	<i>Gesamt/n (%)</i>	<i>WHO Grad</i>			
			I	II	III	IV
weiblich	GPT	3/23 (13%)	-	3	-	-
	GOT	6/22 (27%)	4	1	1	-
männlich	GPT	0/2	-	-	-	-
	GOT	0/2	-	-	-	-
Gesamt	GPT	3/25 (12%)	-	3	-	-
	GOT	6/24 (25%)	4	1	1	-

3.4 Klinische Wirksamkeit

Zur Evaluation des klinischen Bildes wurden verschiedene Parameter herangezogen. Die Zuordnung des jeweiligen Beschwerdebildes zu einer der vier WHO-Stadien galt als ein wichtiges Kriterium. Daneben wurden der BMI-Wert (*Body Mass Index*), die Tuberkulose-Inzidenz, der Karnofsky-Index sowie die Hospitalisierungsfrequenz berücksichtigt.

3.4.1 Klinische Evaluation gemäß der WHO-Stadien

Das klinische Bild zum Zeitpunkt des Therapiebeginns stellte sich wie folgt dar:

Tabelle 13: Klinische Ausgangslage (Mehrfachnennungen möglich)

Stadium	Diagnose	Anzahl n/189 (%)	
1	Asymptomatische HIV-Infektion	8	(4,2%)
	Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)	9	(4,8%)
2	Ungewollter Gewichtsverlust von <10%	7	(3,7%)
	Mukokutane Manifestationen	64	(33,9%)
	Herpes Zoster	2	(1,1%)
	Rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege	37	(19,6%)
3	Ungewollter Gewichtsverlust von >10%	20	(10,6%)
	Chronische Diarrhö	27	(14,3%)
	Chronisches Fieber	36	(19,0%)
	Oropharyngeale Candida-Infektion	18	(9,5%)
	Ulzerierende oder nekrotisierende Stomatitis, Gingivitis oder Parodontitis	5	(2,6%)
	Schwere bakterielle Infektion (Pneumonie, Pyomyositis)	2	(1,1%)
4	HIV-Kachexiesyndrom	9	(4,8%)
	Toxoplasma-Enzephalitis	1	(0,5%)
	Chronische Herpes-simplex-Ulzera oder viszerale Infektion	3	(1,6%)
	Ösophageale Candida-Infektion	2	(1,1%)
	Kaposi-Sarkom	3	(1,6%)
	Isospora belli-Infektion	2	(1,1%)
	Disseminierte Mykose	1	(0,5%)

Der klinische Erfolg wurde im Laufe der Therapie zu verschiedenen Zeitpunkten evaluiert. Während zu Beginn der Therapie Diagnosen des WHO-Grades 3 mit 49% aller 142 erfassten Patienten überwogen, lag dieser Anteil nach einjähriger Therapiedauer bei nur noch 38%. Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich hinsichtlich des Patientenkollektivs mit Symptomen des WHO-Grades 4: Über die Therapiedauer eines Jahres sank der Anteil kontinuierlich von 13% zu Beginn auf 5% nach drei Monaten, 4% nach sechsmonatiger Therapie und schließlich 2% nach zwölf Monaten.

Bei den Symptomen vom WHO-Grad 2 zeigte sich ein zunehmender Trend: Der Anteil stieg von 32% bei Therapiebeginn auf 59% nach einjähriger Therapiedauer.

Diagramm 3: WHO-Stadien und deren prozentuale Verteilung

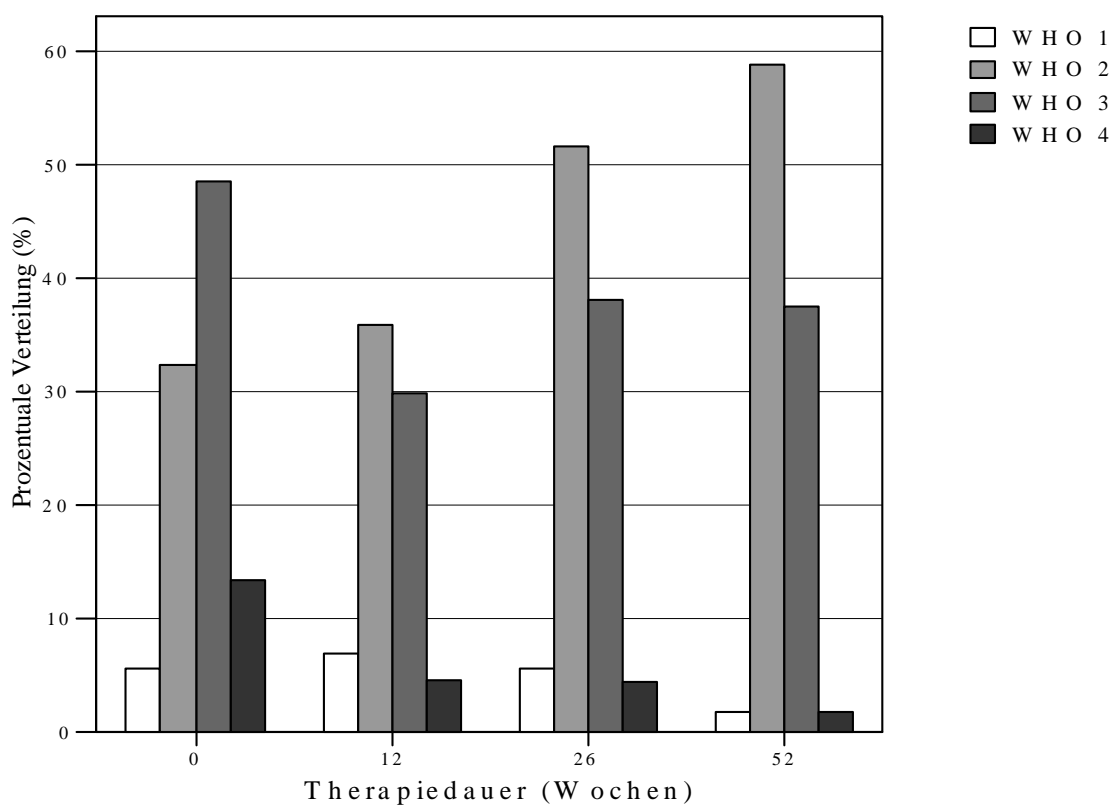


Tabelle 14: WHO-Stadien und deren prozentuale Verteilung

WHO-Stadium	Anzahl der Patienten/Grundgesamtheit	Prozent
<i>Häufigkeitsverteilung der WHO-Stadien zu Beginn der Therapie</i>		
1	8/142	6%
2	46/142	32%
3	69/142	49%
4	19/142	13%
<i>Häufigkeitsverteilung der WHO-Stadien nach vier Wochen Therapie</i>		
1	8/114	7%
2	54/114	47%
3	44/114	39%
4	8/114	7%
<i>Häufigkeitsverteilung der WHO-Stadien nach acht Wochen Therapie</i>		
1	7/95	7%
2	55/95	58%
3	29/95	31%
4	4/95	4%
<i>Häufigkeitsverteilung nach zwölf Wochen Therapie</i>		
1	6/87	7%
2	51/87	59%
3	26/87	30%
4	4/87	5%
<i>Häufigkeitsverteilung nach 26 Wochen Therapie</i>		
1	5/89	6%
2	46/89	52%
3	34/89	38%
4	4/89	4%
<i>Häufigkeitsverteilung nach 52 Wochen Therapie</i>		
1	1/56	2%
2	33/56	59%
3	21/56	38%
4	1/56	2%

Tabelle 15: Klinisches Bild nach 26 Wochen Therapie (Mehrfachnennungen möglich)

<i>Stadium</i>	<i>Diagnose</i>	<i>Anzahl n/149 (Prozent)</i>	
1	Asymptomatische HIV-Infektion	5	(3,4%)
	Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)	4	(2,7%)
2	Ungewollter Gewichtsverlust von <10%	4	(2,7%)
	Mukokutane Manifestationen	54	(36,2%)
	Herpes Zoster	2	(1,3%)
	Rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege	24	(16,1%)
3	Ungewollter Gewichtsverlust von >10%	3	(2,0%)
	Chronische Diarrhö	8	(5,4%)
	Chronisches Fieber	15	(10,1%)
	Oropharyngeale Candida-Infektion	4	(2,7%)
	Ulzerierende oder nekrotisierende Stomatitis, Gingivitis oder Parodontitis	3	(2,0%)
	Schwere bakterielle Infektion (Pneumonie, Pyomyositis)	4	(2,7%)
	Lungentuberkulose	3	(2,0%)
4	HIV-Kachexiesyndrom	1	(0,7%)
	Ösophageale Candida-Infektion	1	(0,7%)
	Disseminierte Mykose	2	(1,3%)

3.4.2 Verlauf von Gewicht und BMI

Der Erfolg der Therapie lässt sich anhand der Gewichtsveränderung gut darstellen: Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag das durchschnittliche Gewicht bei 52,8 kg (Intervall 34-73 kg). Der errechnete BMI-Mittelwert lag bei 20,2 kg/m². Nach sechsmonatiger Therapiedauer nahm das durchschnittliche Gewicht um 4,8 kg auf 57,6 kg zu. Dementsprechend stieg auch der BMI-Wert um 1,7 auf 21,9 kg/m². Nach insgesamt zwölf Monaten antiretroviraler Therapie lag das durchschnittliche Gewicht bei 60,2 kg und damit 7,4 kg höher als zum Therapiebeginn. Das Minimalgewicht nach einjähriger Therapie lag mit 43 kg sogar 9 kg über dem geringsten Wert zum Zeitpunkt der Therapieinitiation. Ungewollter Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent zählt zu den Kriterien des WHO-Grades 3. Zwölf Wochen vor Beginn einer antiretroviralen Therapie wurde bei 28 der insgesamt 189 Patienten ein krankheitsbedingter Verlust an Körpermasse festgestellt. Nach dreimonatiger Therapiedauer reduzierte sich der Anteil der betroffenen Patienten auf nur einen von insgesamt 163 untersuchten Personen. Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich hinsichtlich der Häufigkeiten des HIV-Kachexiesyndroms, welches dem WHO-Grad 4 zugeordnet wird. Unmittelbar vor Beginn der Therapie waren fünf Prozent der 189 Patienten betroffen. Nach zwölf Wochen reduzierte sich der Anteil auf einen von 163 Patienten. Ein Jahr nach Therapieinitiation erfüllte keiner der 110 untersuchten Patienten die Kriterien des Wasting-Syndroms.

Diagramm 4: Gewicht (kg) im Verlauf der Therapie

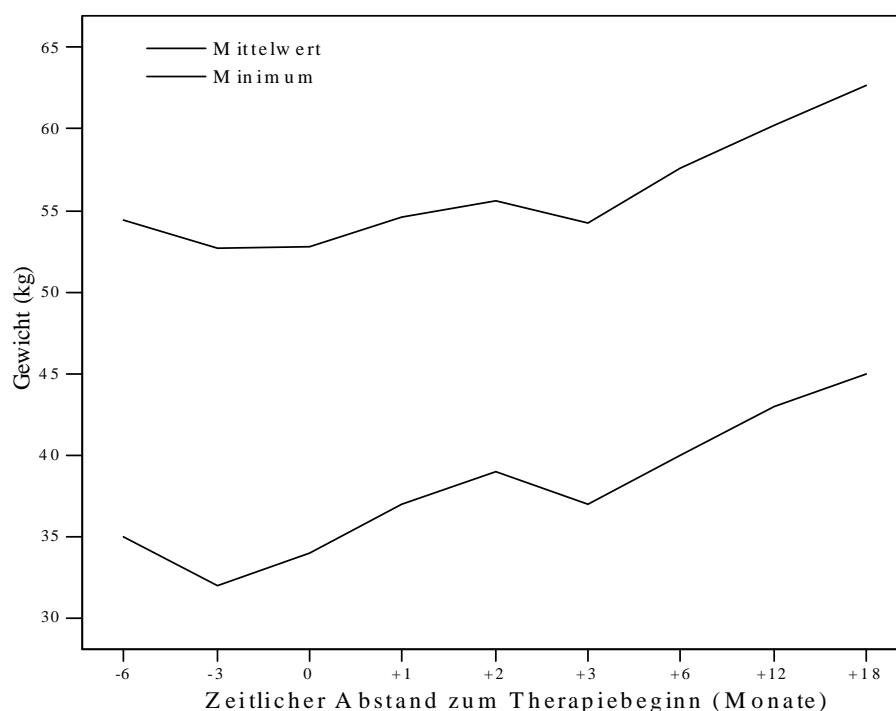
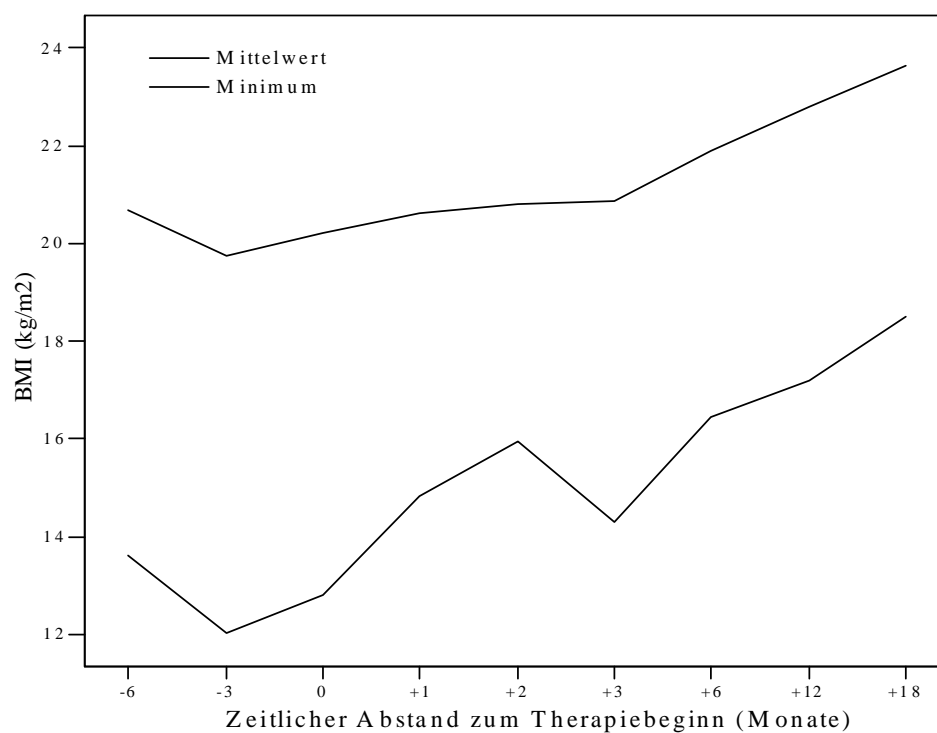


Diagramm 5: BMI (kg/m²) im Verlauf der Therapie

Anzahl n 28 99 125 43 41 64 111 106 22

Tabelle 16: Verlauf von Gewicht und BMI

Zeitlicher Abstand zum Therapiebeginn	Anzahl n	Gewicht (kg)			BMI (kg/m ²)		
		Mittel	Min	Max	Mittel	Min	Max
6 Monate vor Therapiebeginn	28	54,4	35	73	20,7	13,6	26,5
3 Monate vor Therapiebeginn	99	52,7	32	78	19,8	12,0	26,1
Therapiebeginn	125	52,8	34	73	20,2	12,8	27,6
Nach 1 Monat Therapie	43	54,6	37	79	20,6	14,8	29,0
Nach 2 Monaten Therapie	41	55,6	39	75	20,8	16,0	27,6
Nach 3 Monaten Therapie	64	54,3	37	70	20,9	14,3	26,7
Nach 6 Monaten Therapie	111	57,6	40	78	21,9	16,4	29,1
Nach 12 Monaten Therapie	106	60,2	43	80	22,8	17,2	30,4
Nach 18 Monaten Therapie	22	62,7	45	75	23,6	18,5	30,4

Tabelle 17: Gewichtsverlust und Wasting-Syndrom

<i>Anteil der Patienten mit Gewichtsverlust über 10%</i>	<i>Zeitlicher Abstand zum Therapiebeginn (Monate)</i>					
	-6	-3	0	+3	+6	+12
Anzahl n/Grundgesamtheit	12/189	28/189	20/189	1/163	3/149	2/111
Prozent	6%	15%	11%	1%	2%	2%
<i>Anteil der Patienten mit HIV-Kachexiesyndrom</i>						
Anzahl n/Grundgesamtheit	6/189	19/189	9/189	1/163	1/149	0/110
Prozent	3%	10%	5%	1%	1%	0%

3.4.3 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index gibt Aufschluss über das Ausmaß der krankheitsbedingten Reduktion von Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten und erlaubt mit gewisser Annäherung eine standardisierte Beschreibung des Begriffs Lebensqualität.

Zu Beginn der Therapie lag der Karnofsky-Index im Mittel bei 59%. Bereits innerhalb der ersten vier Therapiewochen konnte ein mittlerer Zuwachs von 9 Prozentpunkten auf 68% verzeichnet werden. Nach weiteren vier Wochen belief sich der Wert im Mittel auf 71%. Nach insgesamt sechsmonatiger Therapiedauer lag der Karnofsky-Index bei 75%. Ein Jahr nach Beginn der Therapie belief sich der Wert auf 80% und lag damit 21 Prozentpunkte höher als unmittelbar vor Initiation der antiretroviralen Therapie.

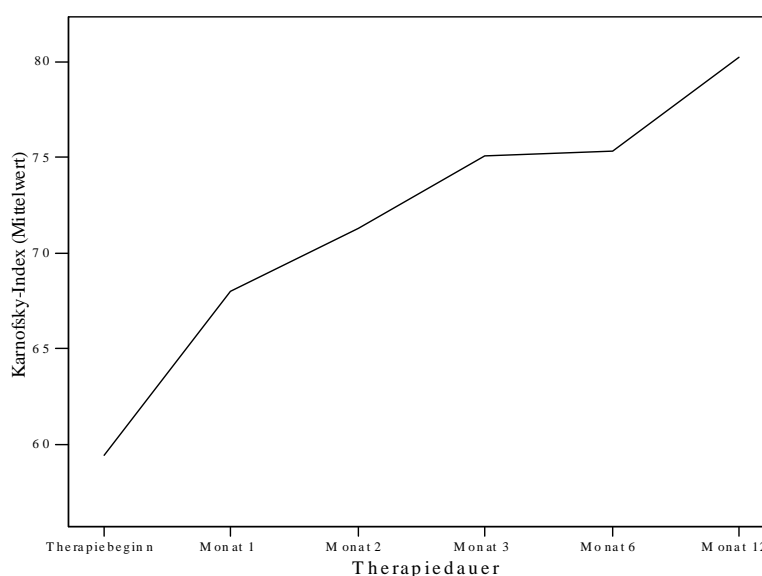
Diagramm 6: Karnofsky-Index im Verlauf eines Jahres

Tabelle 18: Karnofsky-Index im Verlauf eines Jahres

<i>Karnofsky-Index</i> (Prozent)	<i>Therapiedauer in Monaten</i>					
	0	1	2	3	6	12
<i>Mittelwert</i>	59	68	71	75	75	80
<i>Median</i>	60	70	80	80	80	80
<i>Minimum</i>	20	30	30	30	30	30
<i>Maximum</i>	95	95	95	95	95	95
<i>Anzahl n</i>	189	98	105	109	122	104

3.4.4 Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen

Die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen wurde über verschiedene Zeiträume vor und nach Beginn einer antiretroviralen Therapie bestimmt. Dabei zeigte sich die höchste Frequenz für den Zeitraum unmittelbar vor Therapiebeginn: Innerhalb eines halben Jahres waren 46 Krankenhausaufnahmen zu verzeichnen. Damit war fast jeder vierte Patient betroffen (24,9%). Malaria und respiratorische Infekte wurden als Hauptursachen genannt.

Bezüglich des Zeitraumes von drei bis sechs Monaten nach Therapiebeginn zeigte sich eine deutlich geringere Häufigkeit. Bei 14 von insgesamt 150 erfassten Patienten war eine Einweisung nötig. Damit sank der Anteil auf weniger als zehn Prozent. Malaria, Diarrhö und respiratorische Infekte wurden jeweils gleich häufig als Ursache genannt.

Die Anzahl der Krankenhausaufnahmen bezogen auf 100 Patienten über den Zeitraum eines Jahres wurde für die angegebenen Beobachtungszeiträume berechnet. Damit wird ein Vergleich der Frequenzen möglich. Insgesamt wurden 36 Monate berücksichtigt. Höchste Werte wurden unmittelbar vor und nach Beginn der antiretroviralen Therapie beobachtet.

Tabelle 19: Häufigkeiten von Krankenhausaufnahmen und deren Gründe

<i>Beobachtungs- zeitraum (Monate)</i>	<i>Grund der Aufnahme</i>					<i>Gesamt</i>	<i>Prozent</i>
	<i>Malaria</i>	<i>Diarrhö</i>	<i>Fieber</i>	<i>Husten</i>	<i>unbekannt</i>		
-24 bis -12	7	3	2	2	3	17/189	8,9%
-12 bis -6	10	3	2	3	2	20/189	10,6%
-6 bis 0	16	9	1	13	7	46/185	24,9%
Beginn der Therapie							
0 bis +1	1	1	0	3	3	8/189	4,2%
+1 bis +2	2	2	0	1	2	7/174	4,0%
+2 bis +3	1	0	0	2	1	4/164	2,4%
+3 bis +6	4	4	0	4	2	14/150	9,3%
+6 bis +12	1	1	0	4	1	7/111	6,3%

Tabelle 20: Hospitalisierung – Periodenprävalenz

<i>Beobachtungs- zeitraum (Monate)</i>	<i>Anzahl der Monate</i>	<i>Anzahl der Krankenhausaufnahmen pro 100 Patienten pro Jahr</i>
-24 bis -12	12	8,9
-12 bis -6	6	21,2
-6 bis 0	6	49,7
Beginn der Therapie		
0 bis +1	1	50,8
+1 bis +2	1	48,3
+2 bis +3	1	29,3
+3 bis +6	3	37,3
+6 bis +12	6	12,6

3.4.5 HIV und Tuberkulose

Husten, Nachtschweiß und Fieber von über drei Wochen Dauer sowie ungewollter Gewichtsverlust von mindestens drei Kilogramm innerhalb eines Monats sind die vier Tuberkulose-Screening-Kriterien mithilfe derer Risikopatienten leichter identifiziert werden sollen. Das Vorliegen eines oder mehrerer Symptome wurde anamnestisch erhoben. Der Beobachtungszeitraum beginnt ein Jahr vor Therapiebeginn und erstreckt sich über zwölf Monate der therapeutischen Behandlung.

Die Periodenprävalenz wurde jeweils auf 100 Patienten und den Zeitraum eines Jahres berechnet. Hinsichtlich der Symptome Husten und Nachtschweiß wurden die höchsten Werte für den Zeitraum bis zu sechs Monate nach Therapiebeginn ermittelt. In den folgenden Monaten bis zu einem Jahr nach Therapieinitiation zeigte sich für die Prävalenz beider Beschwerdebilder jeweils ein Abfall von über 20%.

Die Symptome Fieber und ungewollter Gewichtsverlust zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Häufigkeitsabnahme.

Tabelle 21: Tuberkulose-Screening

<i>Beobachtungszeitraum (Monate)</i>	<i>Anzahl/Grundgesamtheit (Prozent) der Patienten mit positiven Angaben für Tuberkulose-Screening-Kriterien</i>			
	<i>Husten</i>	<i>Nachtschweiß</i>	<i>Fieber</i>	<i>Gewichtsverlust</i>
-12 bis Therapiebeginn	73/189 (39%)	59/189 (31%)	65/189 (34%)	58/189 (31%)
Therapiebeginn bis +6	50/189 (27%)	40/189 (21%)	29/189 (15%)	3/189 (2%)
+6 bis +12	20/110 (18%)	18/110 (16%)	6/110 (6%)	0/110 -

Tabelle 22: Tuberkulose-Screening – Periodenprävalenz

<i>Beobachtungszeitraum (Monate)</i>	<i>Anzahl positiver Nennungen pro 100 Patienten pro Jahr</i>			
	<i>Husten</i>	<i>Nachtschweiß</i>	<i>Fieber</i>	<i>Gewichtsverlust</i>
-12 bis Therapiebeginn	39/100/Jahr	31/100/Jahr	34/100/Jahr	31/100/Jahr
Therapiebeginn bis +6	53/100/Jahr	42/100/Jahr	31/100/Jahr	3/100/Jahr
+6 bis +12	36/100/Jahr	33/100/Jahr	11/100/Jahr	0

4 Diskussion

Seit der Einführung von HAART im Jahre 1996 hat sich die Prognose HIV-infizierter Patienten, die antiretroviral behandelt werden, dramatisch verbessert. In vielen Entwicklungsländern, welche die Hauptlast der weltweiten Epidemie tragen, blieb der Zugriff auf essentielle Therapieprogramme lange limitiert. Neben fallenden Preisen der Originalpräparate und der zunehmenden Verfügbarkeit von Generika haben internationale Initiativen dazu beigetragen, dass antiretrovirale Medikamente auch für Patienten in ressourcenarmen Ländern verfügbar wurden. Dennoch konnte das ambitionierte Ziel der WHO, Therapieprogramme im subsaharischen Afrika bis 2005 auf drei Millionen Infizierte auszuweiten, nicht realisiert werden. Nur 11% der therapiebedürftigen Patienten erhielten tatsächlich die lebenswichtigen Medikamente. In Ruanda lag der Anteil bei 26,5% (241). Diese Verzögerung wurde bereits ein Jahr zuvor im Rahmen der XV Internationalen AIDS-Konferenz in Bangkok durch *Ärzte ohne Grenzen* angeprangert: 2004 lag der Anteil therapierter Patienten an der Gesamtheit behandlungsbedürftiger Infizierter bei unter 7% (148). Im Jahre 2007 belief sich die Zahl AIDS-assoziiierter Todesfälle auf etwa 2,1 Millionen weltweit, davon entfielen 76% auf Afrika südlich der Sahara. Trotz dieser hohen Zahl konnte damit zum ersten Mal ein Rückgang der Mortalität verzeichnet werden. Diese Entwicklung fußt zum Teil auf der Ausweitung antiretroviraler Therapieprogramme.

Anhand zahlreicher Publikationen konnte belegt werden, dass der Effekt einer antiretroviral Therapie in Entwicklungsländern vergleichbar ist mit den Erfolgen, die seit über einem Jahrzehnt in Ländern der westlichen Welt zu verzeichnen sind (171). Die vorliegende Studie beleuchtet den immunologischen und klinischen Erfolg von HAART in einem Kollektiv von knapp 200 Patienten in Ruanda.

4.1 Demographische Charakteristika im globalen Vergleich

Vergleicht man die demographischen Angaben verschiedener Studien aus Afrika und westlichen Ländern, so fällt auf, dass der Frauenanteil sowohl unter den Infizierten als auch unter den Therapieempfängern in afrikanischen Kollektiven höher liegt. Eine 2007 publizierte Studie der National Taiwan University zur Interdependenz von Armut und HIV in Afrika konnte Migration, Prostitution, Polygamie und die Verheiratung junger Mädchen als Risikofaktoren einer HIV-Infektion identifizieren (167). Auch unter den therapierten Patienten überwiegt das weibliche Geschlecht. Dies liegt zum einen daran, dass Frauen Gesundheitseinrichtungen häufiger besuchen als Männer, sei es im Rahmen von PMTCT-

Programmen (*Prevention of Mother to Child Transmission*), bei der Schwangerschaftsvorsorge oder als betreuendes Familienmitglied kranker Angehöriger. Zum anderen ist eine HIV-Infektion für Frauen in vielen afrikanischen Ländern mit einem relativ schwächeren Stigma behaftet, denn der Verdacht, sich durch außerehelichen Verkehr infiziert zu haben, bezieht sich vor allem auf seropositive Männer. Krawczyk et al konnten zeigen, dass die Furcht vor Stigmatisierung eine zeitliche Verzögerung von HIV-Testung und Therapie zur Folge haben kann (121). Egger et al verglichen 4 810 HIV-Patienten aus Ländern Afrikas, Asiens und Südamerikas mit 22 217 Patienten aus Europa und Nordamerika: Der Anteil weiblicher Patienten unter Therapie lag bei 51% respektive 25% (60). In einer systematischen Übersicht zum Geschlechterverhältnis antiretroviral therapierter Patienten in Ländern der südafrikanischen Entwicklungsgemeinschaft zeigte sich in einer weiteren Publikation, dass bei 20 von 22 Kollektiven das weibliche Geschlecht überwog. Das Verhältnis weiblicher zu männlicher therapierter Patienten variierte dabei von 0,8 in Swasiland bis 2,3 in Khayelitsha, Südafrika (1). In der vorliegenden Studie waren 70% der Befragten weiblich.

4.2 Immunologischer Therapieerfolg

CD4-Zellzahl und Viruslast gelten als wichtige Parameter, um die Effizienz der antiretroviralen Therapie am einzelnen Individuum sowie innerhalb verschiedener Patientenkollektive zu quantifizieren. In Entwicklungsländern waren PCR-Verfahren und damit die Bestimmung der Viruslast bisher nur in Ausnahmefällen finanzier- und technisch durchführbar. Die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation zur Initiation einer antiretroviral Therapie basieren demzufolge auf dem klinischen Bild des Patienten und der Anzahl CD4-positiver Zellen im Blut.

Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten aus ressourcenarmen Ländern im Vergleich zu Infizierten aus Europa und Nordamerika erst in weitaus fortgeschrittenen Stadien der Immunsuppression therapiert werden. Im Rahmen der ART-LINC-Kollaboration (*Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries*) konnten von knapp 20 000 Patienten aus Ländern Afrikas, Lateinamerikas und Asiens insgesamt 71 067 CD4-Zellzahl-Erhebungen ausgewertet werden. Bei dieser umfassenden Studie zeigte sich, dass die Anzahl CD4-positiver Zellen bei Therapiebeginn im Median bei 114 Zellen/ μ l lag (163). In der vorliegenden Studie belief sich dieser Wert auf 161 Zellen/ μ l. Die Hilfsorganisation *Ärzte ohne Grenzen* berichtete im Jahr 2004, dass 40,4% von insgesamt 12 058 antiretroviral therapierten Patienten bei Therapiebeginn CD4-Zellzahlen von unter 50/ μ l aufwiesen und

damit bereits stark immunsupprimiert waren (148).

Egger et al verglichen die Ausgangskriterien verschiedener Kollektive in ressourcenarmen und -reichen Ländern: Die CD4-Zellzahlen zu Therapiebeginn beliefen sich auf 108 respektive 234 Zellen/ μ l (60). Im Rahmen der EuroSIDA-Studie, einer prospektiven Studie zur Erhebung von Daten aus über 70 Therapiezentren Europas, konnten Mocroft et al zeigen, dass der immunologische Status der Patienten bei Therapiebeginn vor Einführung von HAART im Jahre 1996 weitaus reduzierter war als in den Folgejahren. In den Jahren 1994 bis 1995, 1996 bis 1997 und 1998 bis 2002 beliefen sich die CD4-Zellzahlen bei Therapiebeginn auf 168/ μ l, 223/ μ l respektive 380/ μ l (155). In der Zusammenschau dieser Daten lässt sich folgern, dass Patienten in Afrika heute ähnliche immunologische Charakteristika aufweisen wie Infizierte westlicher Länder, die vor Einführung von HAART einer antiretroviralen Therapie zugeführt wurden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass afrikanische im Vergleich zu kaukasischen Populationen generell niedrigere CD4-Zellzahlen aufweisen (163). Diese Diskrepanz mag zum Teil an epidemiologischen Unterschieden bezüglich der Prävalenz von Tuberkulose und parasitären Infektionen basieren. Außerdem konnte hinsichtlich der medianen CD4-Zellzahl in afrikanischen Populationen eine große Variationsbreite gezeigt werden. Williams et al fanden Medianwerte von 296 Zellen/ μ l bei HIV-Infizierten in Äthiopien bis 598 Zellen/ μ l bei Patienten in Tansania (15).

Trotz der unterschiedlichen immunologischen Ausgangslage bei Therapiebeginn haben zahlreiche Studien ein vergleichbar gutes Ansprechen der antiretroviral therapierten Patienten in Entwicklungsländern im Vergleich zu Patienten in westlichen Ländern gezeigt. In einer Studie von Egger et al belief sich der mediane Zuwachs nach sechs Monaten Therapiedauer auf 106 Zellen/ μ l respektive 103/ μ l (60). In unserem ruandischen Kollektiv stieg die Anzahl CD4-positiver Zellen von median 161 Zellen/ μ l bei Therapiebeginn auf 244/ μ l nach sechs und 277/ μ l nach zwölf Monaten. P Munderi et al konnten zeigen, dass ein medianer Zuwachs von 100-200 CD4-Zellen/ μ l innerhalb der ersten zwölf Monate Indikator für ein optimales Ansprechen auf die Therapie darstellt (161). In unserem Kollektiv zeigte sich nach einjähriger Therapiedauer ein medianer Zuwachs von 116 Zellen/ μ l, sodass dieses Ergebnis als Zeichen für ein erfolgreiches Ansprechen gelten darf. Die immunologischen Erfolge der vorliegenden Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer umfassenden Studie, die auf einem Kollektiv von knapp 20 000 Patienten basieren: In der Untersuchung von Nash et al stieg die mediane Zellzahl von 114 Zellen/ μ l bei Therapiebeginn auf 230/ μ l nach sechs Monaten und 263/ μ l nach einem Jahr. Nach insgesamt zwei, drei, vier und fünf Jahren Therapie konnte ein Anstieg auf 336 Zellen/ μ l, 372/ μ l, 377/ μ l respektive 395/ μ l verzeichnet werden. Es zeigte

sich, dass neben der Länge der Therapiedauer die immunologische Ausgangslage des Patienten den weiteren Verlauf der CD4-Zellzahl signifikant beeinflusste. Demnach konnten nur diejenigen Patienten mit Ausgangswerten von über 200 Zellen/ μ l in der Folgezeit die kritische Grenze von 500/ μ l und damit ein mit der übrigen Bevölkerung vergleichbar niedriges Mortalitätsrisiko erreichen (163). In ressourcenarmen Ländern wird ein Großteil der therapierten Patienten ausschließlich aufgrund klinischer Kriterien in Therapieprogramme aufgenommen. Die Organisation *Ärzte ohne Grenzen* berichtete im Jahr 2004, dass 87,7% ihrer Patienten zu Therapiebeginn Kriterien der WHO-Stadien 3 und 4 erfüllten und damit bereits Zeichen einer fortgeschrittenen Immunsuppression aufwiesen (148). Umgekehrt zeigten in der Studie von Nash et al 77% der Patienten selbst in frühen klinischen Stadien CD4-Zellzahlen von weniger als 200/ μ l. Wird also die Entscheidung, ob ein Patient einer antiretroviralen Therapie bedarf, ausschließlich anhand klinischer Kriterien gefällt, so kann dies zu einer Prognoseverschlechterung derjenigen Patienten führen, die aufgrund unerkannt niedriger CD4-Zellzahlen erst spät einer Therapie zugeführt werden. Dies untermauern auch aktuelle Ergebnisse einer multizentrischen Studie aus Südafrika, Malawi, Elfenbeinküste und Zimbabwe, welche die HIV-assoziierte Sterblichkeit im Vergleich zur Mortalität der HIV-negativen Bevölkerung untersuchte: Diejenigen Patienten, die bei CD4-Zellzahlen von über 200/ μ l und gutem klinischen Befinden (WHO-Stadien 1 und 2) einer antiretroviralen Therapie zugeführt wurden, hatten im Verlauf der folgenden zwei Jahre ein mit der nicht-infizierten Bevölkerung vergleichbar niedriges Mortalitätsrisiko, während die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit klinischen Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung (WHO-Stadien 3 und 4) und gleichzeitig niedrigen CD4-Zahlen von unter 25/ μ l um den Faktor 17,5 erhöht war. In der Zusammenschau dieser Daten und in dem Wissen darum, dass die in Afrika limitierte Auswahl an antiretroviralen Medikamenten langanhaltende und mit den Ergebnissen westlicher Länder vergleichbare Erfolge erbringt, müssen zukünftige Anstrengungen eine frühzeitigere Therapieinitiation für Patienten in ressourcenarmen Ländern zum Ziel haben. Hierfür spricht auch das breite Spektrum HIV-assoziiierter Morbidität in Afrika südlich der Sahara. Aus einer Kohortenstudie HIV-infizierter, erwachsener Patienten in Südafrika geht hervor, dass das Risiko zur Entwicklung von AIDS bei CD4-Zellzahlen von 250-350/ μ l 1,9 mal höher liegt als es Ergebnisse europäischer Studien hätten vermuten lassen (8). Die hohe Prävalenz bakterieller Infektionen in ressourcenarmen Ländern hatte Experten der WHO deshalb auch zu der Empfehlung bewogen, die prophylaktische Therapie mit Cotrimoxazol in Afrika bereits bei höheren CD4-Zahlen zu initiieren als es in industrialisierten Ländern üblich ist (245).

4.3 Viruslastmessung in ressourcenarmen Ländern

In Ländern der industrialisierten Welt ist die Viruslastmessung ein etabliertes Verfahren um ein mögliches Therapieversagen frühzeitig zu erkennen und damit die Notwendigkeit für einen Wechsel auf second-line-Therapeutika anzuzeigen. Da es sich um ein finanziell kostspieliges und technisch anspruchsvolles Diagnoseverfahren handelt, ließen bisherige Empfehlungen die Viruslastmessung in ressourcenarmen Ländern weitestgehend unbeachtet. Mit der zunehmenden Anzahl therapierter Patienten in diesen Ländern steigt jedoch auch das Risiko zur Entwicklung von Resistenzen und damit verbundenem Therapieversagen. So wird der Bedarf an teuren second-line-Medikamenten in Ländern Afrikas immer größer. Vor diesem Hintergrund drängt sich die Frage auf, ob Viruslastmessungen auch in afrikanischen Ländern für die Therapiegestaltung eingesetzt werden sollten. Die bisherige Praxis, Therapieentscheidungen nach immunologischen und klinischen Kriterien alleine zu fällen, kann eine potenziell gefährliche Verzögerung von Diagnostik und Therapie resistenter HI-Viren zur Folge haben. Eine 2009 veröffentlichte Studie der ART-LINC-Kollaboration konnte zeigen, dass durch die zusätzliche Information von Viruslastmessungen ein Therapiewechsel im Median 5,5 Monate früher und bei höheren CD4-Zellzahlen erfolgt als bei Patienten, deren Viruslast unbekannt ist (217).

In Khayelitsha, Südafrika, werden Viruslastmessungen routinemäßig durchgeführt und deren Ergebnisse unter anderem zur Förderung der Compliance herangezogen. Steigt die Viruslast auf Werte über 400/ml an, so wird die Therapietreue des Patienten geprüft und eine intensivere Betreuung eingeleitet. Nach einem Therapiewechsel zeigte sich der weitere Verlauf, insbesondere die Wahrscheinlichkeit einer Viruslastreduktion auf nicht-messbare Werte, von der rechtzeitigen Diagnostik des virologischen Versagens abhängig (223). Umgekehrt steigt bei einer unerkannt hohen Viruslast bei behandelten Patienten auch das Risiko einer Übertragung resistenter HI-Viren.

Die 2006 im Rahmen der *XVI World AIDS Conference* in Toronto veröffentlichten Richtlinien zur Erkennung eines Therapieversagens berücksichtigen erstmals auch Viruslastmessungen bei Patienten in ressourcenarmen Ländern (237). Dennoch limitieren die weiterhin hohen Kosten und der Mangel an geschultem Laborpersonal den flächendeckenden Einsatz der Technik in den meisten afrikanischen Ländern.

4.4 Klinischer Therapieerfolg

Nicht nur CD4-Zellzahl und Viruslast sondern auch klinischer Erfolg, gemessen an der Inzidenz opportunistischer Infektionen, definiert die Effizienz antiretroviraler Therapieprogramme. Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass die Wiederherstellung des Immunsystems, gemessen an der Größe der CD4-positiven Zellpopulation, einhergeht mit einer klinischen Besserung der Patienten, die eine Zunahme des Körpergewichts, eine Reduktion der Morbidität sowie eine Verbesserung ihrer sozioökonomischen Verhältnisse erfahren. Losina et al konnten in einer in Westafrika durchgeführten Studie sogar zeigen, dass HAART eine von der CD4-Zellzahl unabhängige Risikoreduktion für opportunistische Infektionen bewirkt (136).

Zu Beginn der Therapie lag in unserem Kollektiv eine Häufigkeitsverteilung der WHO-Stadien zugunsten der Stadien 3 und 4 vor: 62% der Patienten hatten klinische Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung, wobei chronisches Fieber, chronische Diarrhö und ungewollter Gewichtsverlust den größten Anteil der gebotenen Morbidität darstellte. Diese klinische Ausgangslage lässt sich damit gut vergleichen mit den Ergebnissen der ART-LINC-Kollaboration, die eine Häufigkeitsverteilung von 57% zu 34% für die Stadien 3 und 4 respektive 1 und 2 ermittelte (163). Egger et al hingegen, die im Rahmen der ART-CC-Kollaboration Patientendaten aus industrialisierten Ländern heranzogen, fanden eine gegensätzliche Verteilung: Lediglich 23% der Patienten wiesen bei Therapiebeginn klinische Kriterien der Stadien 3 und 4 auf (60). Nach insgesamt sechs Monaten Therapie zeigte sich in unserem Kollektiv eine deutliche Verschiebung zugunsten niedrigerer Stadien, wobei sich dieser Effekt besonders anhand des HIV-Kachexiesyndroms (Stadium 4) verifizieren ließ: Während zu Beginn der Therapie neun Patienten die klinischen Kriterien des Kachexiesyndroms erfüllten, war es nach sechs Monaten nur noch ein einziger Patient. Ähnlich verhielt es sich mit dem Kriterium des Stadiums 3, Gewichtsverlust von über 10%, welches bei Therapiebeginn 20 Patienten (11%) erfüllten. Nach sechs Monaten HAART war der Anteil betroffener Patienten auf drei Individuen (2%) zurückgegangen.

Der Erfolg antiretroviraler Therapieprogramme wurde bereits in vielen klinischen Studien anhand der Gewichtszunahme evaluiert. Im Rahmen der XV Internationalen AIDS Konferenz präsentierte die Organisation *Ärzte ohne Grenzen* klinische Ergebnisse, die auf Daten von über 12 000 Patienten aus 16 verschiedenen Ländern basieren: Es zeigte sich nach 12-monatiger Therapiedauer eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 3-5 kg (148). Messou et al ermittelten bei der Auswertung anthropometrischer Daten eines westafrikanischen

Kollektivs einen BMI-Zuwachs (*Body Mass Index*) von 1,0 kg/m² auf 21,8 kg/m² nach 6-monatiger Therapie. Der Anstieg war mit maximal 2,2 kg/m² besonders deutlich bei Patienten mit niedrigem Ausgangsgewicht (150). Ähnliche Entwicklungen zeigten sich bei unserem ruandischen Patientenkollektiv: Nach 12-monatiger Therapie war ein BMI-Anstieg von 20,2 kg/m² auf 22,8 kg/m² zu verzeichnen. Besonders ausgeprägt war die Gewichtszunahme gleichermaßen bei Patienten, die zu Beginn der Therapie ein besonders niedriges Körpergewicht aufwiesen. Damit sind unsere Beobachtungen vergleichbar mit den Ergebnissen anderer auf ressourcenarme Länder zentrierter Studien.

Wiederholt wurde der BMI-Wert, der sich durch die Einfachheit seiner Erfassung von anderen Kriterien wie der CD4-Zellzahl oder der Viruslast unterscheidet, mit der Prognose HIV-infizierter Patienten in Verbindung gebracht. Schon vor der Einführung antiretroviraler Medikamente konnte bei afrikanischen Patienten unter Cotrimoxazol-Therapie ein BMI-Anstieg verzeichnet werden, obwohl Cotrimoxazol die Größe der CD4-positiven Zellpopulation unbeeinflusst ließ (24). In industrialisierten Ländern wurde der prognostische Wert des *Body Mass Index* früh erkannt (226). Spätere Studien konnten diesen Zusammenhang auch für Patienten in ressourcenarmen Ländern belegen. Eine 1988 in Ruanda durchgeführte Studie ließ einen Zusammenhang zwischen BMI und Mortalitätsrisiko schon früh erkennen: Patienten mit einem BMI-Wert von unter 21 kg/m² zeigten ein um den Faktor 2,3 erhöhtes Mortalitätsrisiko (135).

4.5 Armut und hohe Krankheitslast in ressourcenarmen Ländern

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich nur dann authentisch darstellen, wenn die in Ruanda herrschende Armut als komplizierender Faktor nicht außer Acht gelassen wird. Ein Großteil der ländlichen Bevölkerung lebt unterhalb der Armutsgrenze, Nahrungsknappheit und die damit verbundene Mangelernährung stellen ein allgegenwärtiges Problem dar, eine Versorgung der Haushalte mit Elektrizität und sauberem Wasser ist nicht gegeben. Malaria ist endemisch verbreitet und bakterielle Erkrankungen stellen ein häufiges medizinisches Problem dar. Die häufigsten klinischen Diagnosen, die im Rahmen unserer Studie erfasst wurden, nämlich Gewichtsverlust, mukokutane Manifestationen, bakterielle Infektionen, chronisches Fieber und chronische Diarrhö, stellen gemäß einer 2002 veröffentlichten Studie von Morgan et al auch ein erhebliches Problem unter der HIV-negativen Bevölkerung in ländlichen Bezirken des Nachbarlandes Uganda dar. Die Inzidenzrate für Gewichtsverlust von 5 bis 10%, ein Kriterium des WHO-Stadiums 2, lag bei der HIV-negativen bzw. HIV-

infizierten Population bei 41,2/100 Patientenjahre respektive 46,5/100 Patientenjahre und damit bei HIV-positiven Patienten nur unwesentlich höher (158). Ob und wie rasch eine Krankheitsprogression eintritt, hängt also nicht nur von der Pathogenität des Erregers und der Abwehrlage des infizierten Organismus, sondern auch entscheidend von den Umgebungsfaktoren ab, wie der Verfügbarkeit adäquater medizinischer Versorgungssysteme und der Verbreitung anderer Erreger, insbesondere von *Mycobacterium tuberculosis*. In welchem Ausmaß diese Beobachtung auch für die ländliche Bevölkerung Ruandas zutrifft, müssen zukünftige Studien zeigen. Ob die erwähnten klinischen Symptome aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ressourcenarmer Länder suffiziente Parameter für die Klassifizierung der HIV-Infektion und die Prognose des einzelnen Patienten darstellen, erscheint fragwürdig. Nach wie vor gelten CD4-Zellzahl und Viruslast als harte und verlässliche Parameter im Rahmen epidemiologischer Studien zur Krankheitsprogression. Diese Laborwerte lassen sich jedoch nur mit hohem technischen Aufwand ermitteln und bleiben so als Prognoseparameter für einen Großteil der infizierten Patienten in armen Ländern unerreichbar. Es besteht deshalb die dringende Notwendigkeit zur Implementierung kostengünstiger Verfahren, um Krankheitsaktivität und Progression verlässlich bestimmen zu können.

4.6 Tuberkulose als wichtige Koinfektion

Nur wenige klinische Symptome weisen gemäß der von Morgan et al publizierten Studie eine hohe Spezifität für das Vorliegen einer HIV-Infektion auf: Hierzu zählen Herpes Zoster, orale Candidiasis und pulmonale Tuberkulose (158). Ob diese Parameter auch zur Einschätzung der Krankheitsprogression herangezogen werden können, müssen zukünftige Studien im Detail klären. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Prävalenz der oralen Candidose sowie der Periodenprävalenz der Tuberkulose-Screening- Parameter mit der Dauer der Therapie. Da wir bei der Erhebung unserer Daten auf zum Teil lückenhafte Dokumente zurückgreifen mussten, konnten keine verlässlichen Angaben zur Häufigkeit definitiver, laborchemisch gesicherter pulmonaler Tuberkuloseerkrankungen gemacht werden. Zudem gestaltet sich die Diagnostik einer Tuberkuloseinfektion unter HIV-infizierten Patienten besonders schwierig: In einer von Elliott et al durchgeführten Studie zur Sensitivität mikroskopischer Sputumuntersuchungen konnten in nur 35-38% der Fälle ein positives Ergebnis unter den HIV- und Tuberkulose-koinfizierten Patienten erbracht werden (61). Auch die radiologische Diagnostik gilt als wenig

sensitiv. Verschiedene Autopsiestudien konnten zeigen, dass bei bis zu 50% der Verstorbenen eine Koinfektion mit *Mycobacterium tuberculosis* zu Lebzeiten unentdeckt blieb (186).

Anamnestisch erhoben wir deshalb Daten zur Prävalenz der klinischen Symptome Husten, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust, die in Ruanda als Tuberkulose-Screening-Parameter dienen. Hierbei zeigte sich eine interessante Entwicklung: Bei den Kriterien Fieber und Gewichtsverlust konnte ein progredienter Rückgang der Häufigkeiten festgestellt werden, während bei den Parametern Husten und Nachtschweiß innerhalb der ersten sechs Monate unter Therapie zunächst ein Anstieg von bis zu 36% auftrat bevor sich die Prävalenz in den folgenden Monaten wieder rückläufig zeigte. Eine mögliche Erklärung hierfür sehen wir im Auftreten des sog. Immunrekonstitutionssyndroms, einer Exazerbation subklinischer Infektionen, welche innerhalb eines bestimmten Zeitraumes direkt nach Therapiebeginn auftritt. Ergebnisse zahlreicher Studien konnten bereits belegen, dass antiretrovirale Medikamente die Inzidenz der Tuberkulose um bis zu 80% reduzieren, wobei dieser protektive Effekt besonders in fortgeschrittenen klinischen Stadien sowie bei CD4-Zellzahlen von unter 200/ μ l zum Tragen kommt (82).

Bei den Patienten mit einer gesicherten Tuberkuloseinfektion wurden in 87% mindestens drei der vier Screeningparameter als zutreffend angegeben. Somit kann von einer hohen Sensitivität der klinischen Zeichen Fieber, Nachtschweiß, Husten und Gewichtsverlust ausgegangen werden.

4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Therapieabbrüche

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit antiretroviraler Medikamente in ressourcenarmen Ländern wächst auch die Notwendigkeit zur Überprüfung der Verträglichkeit und der Häufigkeit möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dabei lassen sich die in industrialisierten Ländern erhobenen Daten zur Tolerabilität antiretroviraler Medikamente nicht ohne weiteres auf Patientenkollektive in Afrika übertragen, da erhebliche Unterschiede in Bezug auf das Geschlechterverhältnis, die Prävalenz verschiedener Koinfektionen, die Häufigkeiten der unterschiedlichen HIV-Subtypen, die Erfahrung des medizinischen Personals und nicht zuletzt die Verfügbarkeit adäquater medizinischer Betreuung im Allgemeinen herrschen. Die Auswahl an verschiedenen Virustatika ist in ressourcenarmen Ländern weitaus geringer. Zudem limitieren die zum Teil hohen Kosten die Verfügbarkeit zahlreicher Präparate. Therapieprogramme in ressourcenarmen Ländern stützen sich deshalb auf kostengünstige Generika, die oftmals als Kombinationspräparate erhältlich sind und damit

den Einnahmemodus für die Patienten erleichtern und die Pillenanzahl verringern. Im Jahre 2002 wurden Empfehlungen der WHO veröffentlicht, wonach die Präparate Lamivudin (3TC) mit Stavudin (d4T) oder Zidovudin (AZT) und Nevirapin (NVP) oder Efavirenz (EFV) als Kombinationsmöglichkeiten des Erstregimes eingesetzt werden sollten (242). Diese Präparate kommen auch in Ruanda zum Einsatz, wobei in unserem Kollektiv 80% der Patienten mit der initialen Kombination aus Lamivudin, Stavudin und Nevirapin behandelt wurden.

Das Nebenwirkungsspektrum von Stavudin umfasst insbesondere die Entitäten periphere Neuropathie, Lipodystrophie und Laktazidose. In westlichen Ländern wird d4T nicht mehr als first-line Therapeutikum empfohlen. Parallel dazu hat sich die Weltgesundheitsorganisation im Jahre 2006 gegen eine Langzeitbehandlung mit Stavudin ausgesprochen und empfiehlt alternativ den Einsatz von Zidovudin. Laurent et al konnten in einer in Kamerun durchgeführten Studie zur Verträglichkeit von Stavudin im Vergleich zu Zidovudin einen eindeutigen Vorteil von AZT zeigen: Sechs von insgesamt 169 Patienten entwickelten unter d4T Symptome einer peripheren Neuropathie oder Lipodystrophie. Auch niedrige Hämoglobinwerte, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die Zidovudin zugeschrieben wird, traten unter Stavudin häufiger auf (125). Ähnliche Ergebnisse fanden Boulle et al anhand einer 2 679 Patienten umfassenden Studie in Südafrika: Die häufigsten Therapiewechsel waren beim Einsatz von Stavudin nötig. Insgesamt 20,8% der initial mit d4T behandelten Patienten wechselten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von drei Jahren auf ein anderes Medikament. Stavudin-assoziierte Nebenwirkungen und damit verbundene Therapieabbrüche zeichneten sich insbesondere dadurch aus, dass sie nicht nur zu Beginn der Therapie, sondern über den gesamten Behandlungszeitraum auftraten (14). Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem beklagte auch ein hoher Anteil unseres ruandischen Kollektivs: 31% zeigten Symptome einer peripheren Neuropathie und Parästhesien, wobei eine sehr geringe Rückbildungstendenz zu verzeichnen war. Eine von Hoffmann et al in Südafrika durchgeführte Studie zur Tolerabilität antiretroviraler Medikamente konnte zeigen, dass insbesondere bei der klinischen Diagnose einer peripheren Neuropathie ein Großteil der betroffenen Patienten, nämlich 76%, schon vor Therapiebeginn unter peripher neurologischen Beschwerden litt (99). Dies lässt eine andere Ursache als die medikamentenassoziierte Toxizität vermuten, zum Beispiel die HIV-assoziierte Polyneuropathie. Daten zur Prävalenz der beschriebenen Symptome vor Therapiebeginn wurden in unserer Studie nicht erfasst.

Nevirapin war der erste zugelassene Vertreter aus der Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und findet seither, nicht zuletzt aufgrund der geringen Kosten, in ressourcenarmen Ländern weite Verbreitung. Zum typischen Nebenwirkungsprofil

zählen dermatologische Erscheinungen bis hin zu schweren Hypersensitivitätsreaktionen der Haut und Hepatotoxizität, die bis zum fulminanten Leberversagen reichen kann. Das Risiko einer Lebertoxizität scheint bei weiblichen Patienten mit CD4-Zellzahlen von über 250/ μ l um das 12-fache erhöht zu sein, sodass die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde *FDA* im Januar 2005 Warnhinweise zur Verschreibung von Nevirapin veröffentlichte (67). Eine wichtige und für HIV- und Tuberkulose-koinfizierte Patienten therapeutisch relevante Arzneimittelwechselwirkung besteht zwischen Rifampicin und Nevirapin: Das Tuberkulostatikum Rifampicin senkt die Plasmaspiegel von Nevirapin um 37 bis 58% (190), sodass als NNRTI in diesen Fällen meist Efavirenz zum Einsatz kommt. Umgekehrt wird beim Vorliegen einer Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch Efavirenz aufgrund seiner potenziell teratogenen Wirkung auf NVP umgestellt. Dermatologische Nebenwirkungen traten in unserem ruandischen Kollektiv mit einer Häufigkeit von 22% der therapierten Patienten auf. Zwei Patienten entwickelten schwere Hypersensitivitätsreaktionen im Sinne eines Stevens-Johnson-Syndroms. Bei einem dieser beiden Patienten wurde daraufhin die Therapie auf ein alternatives Schema ohne Nevirapin umgestellt. Ähnliche Häufigkeiten schwerer dermatologischer Nebenwirkungen beschrieben Laurent et al an einem Patientenkollektiv in Kamerun (124).

Die Quantifizierung hepatotoxischer Nebenwirkungen gestaltet sich bei HIV-infizierten Patienten besonders schwierig, da eine Einschränkung der Leberfunktion, sei es im Rahmen einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C, als Folge von Alkohol- oder Drogenabusus oder bedingt durch andere applizierte Medikamente, häufig zu beobachten ist. Große Kohortenstudien wie die EuroSIDA Studie, welche weit über 4 000 Patienten umfasste, konnten mit 2,1% für Nevirapin und 1,7% für Efavirenz erfreulich niedrige Raten an toxischen Transaminasenerhöhungen (Hepatotoxizität vom WHO-Grad III und IV) zeigen (74). Daten aus ressourcenarmen Ländern zur Tolerabilität von Nevirapin ergaben ein uneinheitliches Bild: Die Häufigkeiten einer WHO-Grad III und IV Hepatotoxizität lagen bei unter 0,5% in Uganda, bei 2,2% in einem multizentrischen Kollektiv, welches von *Ärzte ohne Grenzen* beschrieben wurde und 4,6% in Thailand (18, 73, 178). Bekannte Risikofaktoren zur Entwicklung einer schweren Leberschädigung umfassen Koinfektionen mit Hepatitis B oder C sowie Transaminasenerhöhungen vor Therapiebeginn (195). In unserem ruandischen Kollektiv waren serologische Daten bezüglich einer möglichen Koinfektion mit Hepatitis B oder C nicht verfügbar. Dies könnte jedoch, insbesondere bei Patienten mit erhöhten Enzymwerten vor Therapiebeginn, eine mögliche Verbesserung der Tolerabilität erbringen, insbesondere indem NVP-haltige Schemata bei koinfizierten Patienten vermieden werden.

Immerhin zeigten 15% der Patienten vor Therapiebeginn erhöhte GOT- und 5% erhöhte GPT-Serumspiegel. Ähnliche Daten veröffentlichten Danel et al: In einem über 700 Patienten umfassenden Kollektiv in Westafrika zeigten 18% der HBs-Antigen-negativen Patienten erhöhte Transaminasenwerte vor Therapiebeginn. Unter Hepatitis B-infizierten Patienten lag dieser Wert bei 27% (52). Papa S Sow et al beschrieben Koinfektionsraten von 24% für Hepatitis B und 12% für Hepatitis C an einem Patientenkollektiv in Dakar (171). Fehlen diese serologischen Befunde, so bleiben für die Therapieplanung wichtige Informationen unbeachtet.

Aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mussten insgesamt vier Patienten (2%) aus unserem Kollektiv, die initial mit d4T/3TC/NVP therapiert wurden, auf eine Nevirapin-freie Kombination wechseln. Bei weiteren 16 Patienten (8%) zwang die Diagnose einer Tuberkuloseinfektion zur Adaptation des Schemas. Daten anderer Studien zeigen weitaus höhere Raten an toxizitätsbedingten Therapieänderungen. In einer von Boulle et al publizierten Studie mussten insgesamt 7,6% der mit Nevirapin therapierten Patienten im Verlauf von 36 Monaten auf ein NVP-freies Regime wechseln, wobei ein Großteil dieser Änderungen innerhalb der ersten Monate unter Therapie erfolgte (14). Bei Coetzee et al belief sich der Prozentsatz toxizitätsbedingter Therapiewechsel auf 8,8% nach 24 Monaten (43). Insgesamt kann also auf eine recht gute Tolerabilität von Nevirapin in unserem Kollektiv geschlossen werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen, beklagten 48% der Patienten aus unserem Kollektiv. Damit liegt der Anteil betroffener Patienten weitaus höher als in der von Hoffmann et al publizierten Studie aus Südafrika, wo der Anteil bei nur 17% lag (99). Bei unseren Erhebungen wurde, im Gegensatz zu anderen bisher veröffentlichten Studien, zusätzlich der Anteil betroffener Patienten erfasst, die Übelkeit und Erbrechen nur bei Tabletteneinnahme ohne feste Nahrung erfuhren. Es zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die gastrointestinale Nebenwirkungen beklagten, bei Einnahme der Tabletten mit fester Nahrung beschwerdefrei blieben. Dies entspricht den Erfahrungen des Personals in Shyira, die Nahrungsmittelknappheit als zusätzliche Herausforderung des klinischen Alltags tagtäglich erleben. Die Ausgabe von Nahrungsmitteln für besonders Bedürftige hat mittlerweile einen festen Platz in der Versorgung HIV-infizierter Patienten in Shyira. Eine 2006 von Joyce T Au et al publizierten Studie, die mögliche Ursachen für mangelnde Compliance zu identifizieren suchte, erbrachte Nahrungsmittelknappheit als vorherrschendes Problem: 76% der Befragten äußerten die Furcht, durch die Einnahme der Tabletten zu viel Appetit zu entwickeln (110). Da die Daten zu dieser Studie ebenfalls in Ruanda erhoben

wurden, erscheint eine gewisse Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf unser Patientenkollektiv als legitim und unterstreicht damit die Notwendigkeit unterstützender Maßnahmen bei der Betreuung HIV-infizierter Patienten, insbesondere die Sicherstellung einer suffizienten Versorgung mit Nahrungsmitteln.

4.8 Loss to follow-up und Letalität

Zur Quantifizierung des *loss to follow-up* sowie der Letalität unter HIV-infizierten, antiretroviral behandelten Patienten werden Daten zentral vom *Treatment and Research AIDS Center TRAC* gesammelt und ausgewertet. Für den Zeitraum Februar bis Oktober 2006 liegen Daten von insgesamt 28 933 behandelten Patienten vor. Davon entfielen 1 402 Patienten (4,8%) in die Gruppe der *lost to follow-up*. 1 691 Patienten (5,8%) verstarben im angegebenen Zeitraum. Für das Patientenkollektiv in Shyira und Gisenyi muss aufgrund fehlender Krankenhaus-spezifischer Daten von ähnlichen Größenordnungen für die beiden Parameter ausgegangen werden (215).

Im Rahmen der staatlichen Bemühungen zur Realisierung der Millenniumsentwicklungsziele (*Millennium Development Goals*) wurde im März 2005 mit Unterstützung der *Clinton Foundation* und *Partners In Health* ein Pilotprojekt zur Verbesserung medizinischer Versorgungsstrukturen in ländlichen Gebieten des Landes gestartet. Dabei wurde der Rolle des *community health workers* besondere Bedeutung beigemessen. Innerhalb von zwei Jahren konnten 80% der im entsprechenden Distrikt therapiebedürftigen Patienten antiretroviral behandelt werden. Es zeigten sich erfreulich niedrige Raten für Letalität (3,9%) und *lost to follow-up* (0,3%). Das Pilotprojekt hat nun landesweit Modellcharakter für die Etablierung ähnlicher Rahmenbedingungen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung in ländlichen Regionen (187).

5 Zusammenfassung

Ruanda gehört zu den zehn am stärksten von HIV/AIDS betroffenen Ländern in Afrika. Die HIV-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung belief sich nationalen Studien aus dem Jahr 2005 zufolge auf 4-11%. Seit 2004 sind antiretrovirale Medikamente auch für einkommensschwache Familien in Ruanda verfügbar. Beläuft sich das monatliche Einkommen auf unter 70 Euro pro Haushalt, so werden alle therapieassoziierten Kosten durch Spenden gedeckt.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der antiretroviralen Medikamente wurden insgesamt 189 Patienten, die sich im Rahmen routinemäßiger Verlaufskontrollen oder bei klinischer Symptomatik in einem von zwei Provinzkrankenhäusern vorstellten, befragt. Untersucht wurden in einem Zeitraum von April bis Juli 2006 retrospektiv das Auftreten HIV-assoziiierter Symptome und Komplikationen sowie der Verlauf der CD4-Zellzahlen und anthropometrische Daten wie Körpergewicht und BMI. Hierzu diente ein standardisierter Fragebogen. In die Beobachtung eingeschlossen wurden erwachsene, HIV-infizierte Patienten, die gemäß landesweit gültiger Einschlusskriterien eine antiretrovirale Therapie erhielten.

70% der untersuchten Patienten waren Frauen. 77% wurden im Rahmen von VCT-Programmen (*Voluntary Counselling and Testing*) seropositiv getestet. Zur Primärprophylaxe opportunistischer Infektionen wurden alle 189 Patienten mit Cotrimoxazol behandelt, wobei vier Patienten (2%) aufgrund schwerer Nebenwirkungen die Therapie abbrechen mussten. Die Zeit bis zum Therapieabbruch belief sich im Median auf 14 Wochen. Die antiretrovirale Medikation umfasste gemäß nationaler Richtlinien eine Tripel-Kombination aus zwei nukleosidischen und einem nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor. Bei 80% der Patienten kamen Stavudin, Lamivudin und Nevirapin zum Einsatz. Bei neun Patienten wurde aufgrund einer bekannten Koinfektion mit *Mycobacterium tuberculosis* ein Nevirapin-freies Schema mit Efavirenz verordnet. Zum Zeitpunkt des Interviews waren die Patienten median acht Monate lang antiretroviral behandelt. Der Zeitraum erstreckte sich von vier Wochen bis maximal 21 Monaten.

Retrospektiv zeigt sich im Verlauf der Therapie ein signifikanter Anstieg der CD4-Zellwerte von median 161/ μ l bei Therapiebeginn auf 244/ μ l nach sechs und 277/ μ l nach zwölf Monaten. Der immunologische Erfolg ging einher mit einer Häufigkeitsreduktion schwerer klinischer Symptome. Zu Beginn der Therapie zeigten 62% der Patienten klinische Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung, wobei chronisches Fieber, chronische Diarrhö und

ungewollter Gewichtsverlust den größten Anteil der Morbidität darstellten. Neun Patienten (5%) erfüllten bei Therapiebeginn die Kriterien des HIV-Kachexiesyndroms. Nach sechsmonatiger Therapie war der Anteil betroffener Patienten auf eine einzige Person zurückgegangen. Der BMI-Wert stieg in unserem Kollektiv von initial 20,2 kg/m² auf 22,8 kg/m² nach zwölfmonatiger Therapiedauer. Besonders ausgeprägt war die Gewichtszunahme bei Patienten mit niedrigem Ausgangsgewicht.

Die klinischen Symptome Husten, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust dienen in Ruanda als Tuberkulose-Screening-Parameter. In unserem Kollektiv zeigte sich, dass ein Jahr nach Therapiebeginn die Periodenprävalenz für alle vier Symptome unter das Ausgangsniveau abgesunken war.

Eine Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion HIV-assoziiierter Morbidität konnte anhand des Karnofsky-Index quantifiziert werden, wobei ein Anstieg von median 20% bereits nach achtwöchiger Therapie zu verzeichnen war.

Unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 86% der Patienten auf. Peripher neurologische Nebenwirkungen zeigten dabei eine sehr geringe Rückbildungstendenz. Übelkeit und Erbrechen traten bei 40% respektive 24% auf, wobei über die Hälfte der betroffenen Patienten bei Medikamenteneinnahme mit fester Nahrung beschwerdefrei blieb. Dermatologische Nebenwirkungen waren meist transienter Natur. Zwei Patienten entwickelten klinische Zeichen eines Stevens-Johnson-Syndroms.

Trotz der hohen Rate an Nebenwirkungen waren Toxizitäts-bedingte Therapieabbrüche selten: Nur vier Patienten (2%) mussten aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die der Einnahme von Nevirapin zugeschrieben wurden, auf ein alternatives Schema wechseln. Häufigste Ursache für eine Therapieumstellung war in unserem Kollektiv die Diagnose einer Tuberkulose-Koinfektion, die bei 16 Patienten (8%) gestellt wurde.

Die antiretrovirale Therapie zeigte in unserem Kollektiv insgesamt ein gutes immunologisches und klinisches Ansprechen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren häufig zu verzeichnen, führten jedoch nur selten zu einem Abbruch der Therapie, sodass insgesamt auf eine gute Akzeptanz und Verträglichkeit geschlossen werden darf.

I Anhang

Anhang 1: CDC-Klassifikation

Immunologische Kategorie	Klinische Kategorie		
	A	B	C
1 (CD4-Zellen >500/ μ l)	A1	B1	C1
2 (CD4-Zellen 200-500/ μ l)	A2	B2	C2
3 (CD4-Zellen <200/ μ l)	A3	B3	C3

Kategorie A:

Asymptomatische HIV-Infektion

Akute symptomatische HIV-Infektion

Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Kategorie B:

Symptomatisch, weder A noch C

Kategorie C:

Opportunistische Infektionen

- Bakteriell:
 - Tuberkulose (pulmonal, extrapulmonal, disseminiert)
 - Atypische Mykobakteriosen
 - Rezidivierende bakterielle Pneumonien
 - Rezidivierende Salmonella-Bakteriämien
- Viral:
 - CMV-Infektion (disseminiert, Retinitis, zerebral, gastrointestinal)
 - Ulzerierende Herpes-simplex-Infektionen (>4 Wochen)
 - Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Protozoal:
 - Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
 - Toxoplasma-Enzephalitis
 - Chronische (>3 Monate) gastrointestinale Kryptosporidiose
 - Isosporidiose
- Mykotisch:
 - Candidiasis (ösophageal, tracheobronchial)
 - Kryptokokkose

Histoplasmose (disseminiert, extrapulmonal, meningoenzephal)

Opportunistische Tumoren

- Kaposi-Sarkom
- Lymphome, NHL (hochmaligne, B-Zell-Typ), EBV-assoziierte Tumoren
- Analkarzinom
- Zervixkarzinom

Anhang 2: Klinisches Staging der WHO für Erwachsene mit nachgewiesener HIV-Infektion

- | | |
|-----------|--|
| Stadium 1 | <ul style="list-style-type: none">• Asymptomatische HIV-Infektion• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)• Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion |
| Stadium 2 | <ul style="list-style-type: none">• Ungewollter Gewichtsverlust von unter 10%• Geringe mukokutane Manifestationen
(z.B. Dermatitis, Prurigo, Onychomykose, Cheilitis)• Herpes Zoster in den letzten 5 Jahre• Rezidivierende Infektionen der oberen Atemwege |
| Stadium 3 | <ul style="list-style-type: none">• Ungewollter Gewichtsverlust von über 10%• Chronische Diarrhö (länger als 4 Wochen)• Anhaltendes Fieber über mindestens 4 Wochen
(kontinuierlich oder intermittierend)• Orale Candidiasis• Orale Haarleukoplakie• Lungentuberkulose im letzten Jahr• Akute nekrotisierende Stomatitis, Gingivitis, Parodontitis• Schwere bakterielle Infektion (z.B. Pneumonie, Pyomyositis)• Vulvovaginale Candidiasis |
| Stadium 4 | <ul style="list-style-type: none">• Wasting-Syndrom:
Ungewollte Gewichtsabnahme von mindestens 10 % des ursprünglichen Körpergewichts mit persistierenden Diarrhöen und/oder Fieber• Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP)• Zerebrale Toxoplasmose• Kryptosporidiose mit Diarrhö (länger als 4 Wochen)• Isospora belli-Infektion mit Diarrhö (länger als 4 Wochen) |

- Extrapulmonale Kryptokokkose
- CMV-Infektion (nicht von Leber, Milz, Lymphknoten)
- HSV-Infektion (mukokutan, länger als 4 Wochen oder viszeral)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Disseminierte Mykose (z.B. Histoplasmose)
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Atypische Mykobakteriose
- Salmonellen-Septikämie (nicht-typhös)
- Extrapulmonale Tuberkulose
- Maligne Lymphome
- Kaposi-Sarkom
- HIV-Enzephalopathie

Anhang 3: Einschlusskriterien für die Initiation einer antiretroviralen Therapie in Ruanda

- WHO Stadium 4
- WHO Stadium 3 bei CD4-Zellzahlen unter 350/ μ l
- WHO Stadium 1 oder 2 bei CD4-Zellzahlen unter 200/ μ l

Anhang 4: Karnofsky-Index

100%	Keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich; deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung; normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	Behindert; qualifizierte Hilfe nötig
30%	Schwerbehindert; Hospitalisierung erforderlich
20%	Schwer krank; intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10%	Moribund; unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0%	Tod

Anhang 5: Tuberkulose-Screening-Kriterien

- Husten (länger als 3 Wochen Dauer)
- Nachtschweiß (länger als 3 Wochen Dauer)
- Fieber (länger als 3 Wochen Dauer)
- Gewichtsverlust von über 3kg in einem Monat
- Kontakt mit einer Tuberkulose-infizierten Personen

Anhang 6: Einteilung der Toxizität nach WHO-Vorgaben

Enzym: ALAT (Alanin-Aminotransferase)/GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)

Referenzwert nach Geschlecht Toxizität

	Grad 1 1,5-2,5fach	Grad 2 2,5-5fach	Grad 3 5-10fach	Grad 4 >10fach
Weiblich: <33 U/l	41-83 U/l	83-165 U/l	168-330 U/l	>330 U/l
Männlich: <40 U/l	50-100 U/l	100-200 U/l	200-400 U/l	>400 U/l

Enzym: ASAT (Aspartat-Aminotransferase)/GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)

Referenzwert nach Geschlecht Toxizität

	Grad 1 1,5-2,5fach	Grad 2 2,5-5fach	Grad 3 5-10fach	Grad 4 >10fach
Weiblich: <30 U/l	38-75 U/l	75-150 U/l	150-300 U/l	>300 U/l
Männlich: <37 U/l	46-93 U/l	93-185 U/l	185-370 U/l	>370 U/l

II Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ARC	AIDS-related complex
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ART-LINC	Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries
ARV	AIDS-assoziiertes Retrovirus
AZT	Zidovudin
BMI	Body Mass Index
CCR-5	Chemokinrezeptor 5
CD	Cluster of differentiation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalievirus
CNLS	Comité National de Lutte contre le SIDA
CXCR-4	Chemokinrezeptor 4
ddC	Zalcitabin
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
d4T	Stavudin
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
env	Envelope
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
gag	Group specific antigen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human Leucocyte Antigen
HTLV-III	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus III
LAS	Lymphadenopathiesyndrom
LAV	Lymphadenopathy associated virus

LTNP	Long term non progressors
LTR	Long terminal repeat
MAC	Mycobacterium avium complex
MHC	Major histocompatibility complex
mRNA	Messenger RNA
nef	Negative Factor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NtRTI	Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PCR	Polymerase chain reaction
PEPFAR	U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief
PI	Proteaseinhibitor
PNP	Periphere Neuropathie
PMTCT	Prevention of Mother to Child Transmission
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
pol	Polymerase
rev	Regulator of Virion
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
RWF	Ruanda-Franc
SIV	Simian immune deficiency virus
tat	Transactivator of Transcription
Tb	Tuberkulose
TRAC	Treatment and Research AIDS Center
T-20	Enfuvirtide
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
VCT	Voluntary Counselling and Testing
WFP	World Food Programme
WHO	World Health Organization
3TC	Lamivudin

III Verzeichnis der Diagramme

Diagramm 1	Dauer der Therapie zum Untersuchungszeitpunkt 0
Diagramm 2	CD4-Zellzahlen im Verlauf
Diagramm 3	WHO-Stadien und deren prozentuale Verteilung
Diagramm 4	Gewicht (kg) im Verlauf der Therapie
Diagramm 5	BMI (kg/m ²) im Verlauf der Therapie
Diagramm 6	Karnofsky-Index im Verlauf eines Jahres

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Beschreibung des Patientenkollektivs
Tabelle 2	Antiretrovirale Therapie
Tabelle 3	Dauer der antiretroviralen Therapie zum Untersuchungszeitpunkt
Tabelle 4	Entwicklung der CD4-Zahlen
Tabelle 5	Gastrointestinale Nebenwirkungen
Tabelle 6	Zentralnervöse Nebenwirkungen
Tabelle 7	Dermatologische Nebenwirkungen
Tabelle 8	Nebenwirkungen am peripheren Nervensystem
Tabelle 9	Transaminasenerhöhungen vor Therapiebeginn
Tabelle 10	Transaminasenerhöhungen nach 4-wöchiger Therapie
Tabelle 11	Transaminasenerhöhungen nach 3-monatiger Therapie

Tabelle 12	Transaminasenerhöhungen nach 6-monatiger Therapie
Tabelle 13	Klinische Ausgangslage
Tabelle 14	WHO-Stadien und deren prozentuale Verteilung
Tabelle 15	Klinisches Bild nach 26 Wochen Therapie
Tabelle 16	Verlauf von Gewicht und BMI
Tabelle 17	Gewichtsverlust und Wasting-Syndrom
Tabelle 18	Karnofsky-Index im Verlauf eines Jahres
Tabelle 19	Häufigkeiten von Krankenhausaufnahmen und deren Gründe
Tabelle 20	Hospitalisierung – Periodenprävalenz
Tabelle 21	Tuberkulose-Screening
Tabelle 22	Tuberkulose-Screening – Periodenprävalenz

V Literaturverzeichnis

- (1) Adamson S Muula et al.: Gender distribution of adults on highly active antiretroviral therapy (HAART) in Southern Africa: a systematic review. BMC Public Health 2007; 7: 63.
- (2) Albert J, Abrahamsson B, Nagy K et al.: Rapid development of isolate-specific neutralizing antibodies after primary HIV-1 infection and consequent emergence of virus variants which resist neutralization by autologous sera. AIDS 1990; 4: 107-112.
- (3) Ameisen JC, Capron A: Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis. Immunol Today 1991; 12: 102-105.
- (4) Andrews G, Skinner D, Zuma K: Epidemiology of health and vulnerability among children orphaned and made vulnerable by HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. AIDS care 2006; 18: 269-276.
- (5) Anonymous: Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. Report of a consensus workshop. J Acq Immune Def Syn 1992 ; 5 : 1019-1029.
- (6) Ardman B, Sikorski MA, Settles M, Staunton DE: Human immunodeficiency virus type 1-infected individuals make autoantibodies that bind to CD34 on normal thymic lymphocytes. J Exp Med 1990; 172: 1151-1158.
- (7) Arthur LO, Bess JW Sowder RC et al.: Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. Science 1992; 258: 1935-1938.
- (8) Badri M, Lawn S, Wood R: Short-term risk of AIDS or death in people infected with HIV-1 before antiretroviral therapy in South Africa: a longitudinal study. Lancet 2006; 368: 1254-1259.
- (9) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-871.
- (10) Bartholomew C, Sadinger C, Clard J et al.: Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. JAMA 1987; 257: 2604-2608.
- (11) Basset D, Narain J: Changing pattern of HIV transmission in the Caribbean. AIDS: profile of an epidemic. PAHO Sci Pub 1988; 514: 200-204.
- (12) Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al.: Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31: 50-55.
- (13) Blancou, P. et al.: Polio vaccine samples not linked to AIDS. Nature 2001; 410: 1045-1046.
- (14) Boule A et al: Substitution due to antiretroviral toxicity or contraindication in the first 3 years of antiretroviral therapy in a large South African cohort. International Medical Press 2007; 1359-6536: 753-760.

- (15) Brian Williams: HIV Infection, Antiretroviral Therapy and CD4 Cell Count Distribution in African Populations. *JID* 2006; 194: 1450-1458.
- (16) Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P: Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115.
- (17) Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Barre-Sinoussi F et al.: Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with lymphadenopathy syndrome. *Lancet* 1984; 1: 1253-1256.
- (18) Calmy A et al: Generic fixed-dose combination multiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006; 20: 1163-1169.
- (19) Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al.: Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 543-549.
- (20) Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ et al.: Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men. *Lancet* 1989; 2: 401-407.
- (21) Capon D, Ward R: The CD4-gp120 interaction and AIDS pathogenesis. *Annu-Rev-Immunol* 1991 ; 9: 649-678.
- (22) Carr A, Samaras K, Burton S: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insuline resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51-58.
- (23) Carr A, Workman C, Smith DE, et al.: Abacavir substitution for nucleoside analogues in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 207-215.
- (24) Castetbon K: Effect of early chemoprophylaxis with cotrimoxazole on nutritional status evolution in HIV-1 infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2001; 15: 869-76.
- (25) Centers for Disease Control and Prevention: Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV-infection. *MMWR* 2006; 55: 592-597.
- (26) Centers for Disease Control and Prevention: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): precautions for clinical and laboratory staff. *MMWR* 1982; 31: 577-580.
- (27) Centers for Disease Control and Prevention: Human immunodeficiency virus infection in transfusion recipients and their family members. *MMWR* 1987; 36: 137-140.
- (28) Centers for Disease Control and Prevention: Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR* 1982; 31: 353-361.
- (29) Centers for Disease Control and Prevention: *Pneumocystis carinii* pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR* 1982; 31: 365-367.

-
- (30) Centers for Disease Control and Prevention: Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS). MMWR 1982; 31: 652-654.
- (31) Centers for Disease Control and Prevention: Provisional Public Health Service interagency recommendations for screening donated blood and plasma for antibodies to the virus causing acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1985; 34: 1-5.
- (32) Centers for Disease Control and Prevention: Testing donors of organs, tissues, and semen for antibody to human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy- associated virus. MMWR 1985; 34: 294.
- (33) Centers for Disease Control and Prevention: Unexplained immunodeficiency and opportunistic infection in infants – New York, New Jersey, California. MMWR 1982; 31: 665-667.
- (34) Centers for Disease Control: Update: acquired immunodeficiency syndrome – United States. MMWR 1992; 41: 463-468.
- (35) Centers for Disease Control and Prevention: Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – United States. MMWR 1982; 31: 504-514.
- (36) Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance of definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41: 1-19.
- (37) Central Intelligence Agency: The World Factbook. Rwanda (2007)
<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/rw.html>
- (38) Chan DC et al.: Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. Cell 1997; 89: 263-273.
- (39) Chelucci C, Hassan HJ, Locardi C, Bulgarini D, Pelosi E, Mariani G, Testa U, Fedorico M, Valtieri M, Peshle C: In vitro human immunodeficiency virus-1 infection of purified hematopoietic progenitors in single cell culture. Blood 1995; 85: 1181.
- (40) Churchill D, Pym A, Babiker A: Hyperlipidaemia following treatment with protease inhibitors in patients with HIV-1 infection. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 518-519.
- (41) Clark SJ, Saag MS, Decker WD et al.: High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. N Engl J Med 1991; 324: 954-960.
- (42) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233: 343-346.
- (43) Coetzee D et al: Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. AIDS 2004; 18: 887-895.

- (44) Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, Temin H, Toyoshima K, Varmus H, Vogt P: What to call the AIDS virus? *Nature* 1986; 321: 10.
- (45) Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al.: Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 758-765.
- (46) Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al.: In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995; 374: 569-571.
- (47) Cooper DA, Gold JA, MacLean P et al.: Acute retrovirus infection. Definition of all clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1: 137-140.
- (48) Crum NF et al.: Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV-infected patients. Analysis of the pre-, early, and late HAART eras. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006; 41: 194–200.
- (49) Cullen BR, Garrett ED: A comparison of regulatory features in primate lentiviruses. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992 ; 8 : 387-393.
- (50) Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, et al.: Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV type 1 transmission: a substudy of pediatric ACTG 316. *JID* 2002; 186: 181-188.
- (51) Daar ES, Moudgio T, Meyer RD, Ho DD: Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-964.
- (52) Danel C et al: Tolerance and Acceptability of an Efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1): 29-35.
- (53) Deeks SG: Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. *Clin Infect Dis* 2000; 30(2): 177-184.
- (54) De la Fuente L et al.: Injecting and HIV prevalence among young heroin users in three Spanish cities and their association with the delayed implementation of harm reduction programmes. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2006; 60: 537–542.
- (55) Delta Coordinating Committee: Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-291.
- (56) Deng H et. al.: Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-666.
- (57) Des Jarlais DC, Friedman SR: AIDS and IV drug use. *Science* 1989; 245: 578.

-
- (58) Dorsett B, Cronin W, Chuma V, Iochim HL: Anti-lymphocyte antibodies in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1985; 78: 621-626.
- (59) Dragic T et al.: HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-673.
- (60) Egger et al.: Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006; 367: 817-824.
- (61) Elliott A et al.: The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg* 1993; 96(1): 1-11.
- (62) Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al.: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *New Eng J Med* 1995; 333: 1662.
- (63) Eron JJ JR: HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000; 30(2): 160-170.
- (64) European Study Group: Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *Br Med J* 1992; 304: 809-813.
- (65) European Study Group: Risk factors for male to female transmission of HIV. *Br Med J* 1989; 198: 411-415.
- (66) Fauci AS: Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384: 529-534.
- (67) FDA Public Health Advisory for Nevirapine (Viramune). 19 Januar 2005;
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/UCM051674>
- (68) Field SP, Allain JP: Transfusion in Sub-Saharan-Africa – does a Western model fit? 2007.
- (69) Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, et al.: A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 1009-1014.
- (70) Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al.: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, Placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317: 185-191.
- (71) Fischl MA, Richman DD, Hansen N, et al.: The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic HIV infection. A double-blind, Placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-737.
- (72) Florence E, Lundgren J, Dreezen C, et al.: Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study. *HIV Med* 2003; 4: 255-262.

- (73) Forna F et al: Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. J AIDS 2007; 44: 456-462.
- (74) Friis-Moller N et al: Safety of non-nucleoside reverse transcriptase therapy: data from the EuroSIDA study. Abstracts of the 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Antivir Ther 2003; 8: 20.
- (75) Gaines H, von Soydon MA, von Stedingk LV et al.: Immunological changes in primary HIV-1 infection. AIDS 1990; 4: 995-999.
- (76) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al.: Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004; 292: 191-201.
- (77) Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al.: Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. Clin Infect Dis 2004; 38: 430-432.
- (78) Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science (Wash. DC) 224, 500-502 (1984)
- (79) Gelderblom HR: Assembly and morphology of HIV: potential effect of structure on viral function. AIDS 1991; 5: 617-638.
- (80) Ghana Statistical Service, Noguchi Memorial Institute for Medical Research, ORC Macro 2004.
- (81) Ginzburg HM, Fleming PL, Miller KD: Selected public health observations derived from the multicenter AIDS cohort study. J Acq Immune Def Syn 1988; 1: 2-7.
- (82) Girardi E: Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. AIDS 2000; 14: 1985-1991.
- (83) Global Fund: Rwanda. Focus on the future (2004)
http://www.theglobalfund.org/en/files/publications/forceforchange/bangkok_2004_chapter5.pdf
- (84) Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305: 1425-1431.
- (85) Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al.: Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS 2004; 18: 2029-2038.
- (86) Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al.: Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. Ann Intern Med 2000; 133: 401-410.

-
- (87) Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-317.
- (88) Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, et al.: Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18: 2391-2400.
- (89) Haecker B: *AIDS. Enzyklopädie Medizingeschichte* 2005; 20-22.
- (90) Hagan H, Reid T, Des Jarlais DC, Purchase D, Friedman SR, Bell TA: The incidence of HBV infection and syringe exchange programs. *JAMA* 1991; 266: 1646-1647.
- (91) Hahn H, Falke D, Kaufmann SH, Ullmann U: *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* 2004; 5: 577-593.
- (92) Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, Henry WK, Lederman MM, Phair JP, Niu M, Hirsch MS, Merigan TC for the AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team: A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335: 1081-1090.
- (93) Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al.: A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-733.
- (94) Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al.: In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 321-325.
- (95) Hessel NA, Koblin BA, van Griensven GJ, Bacchetti P, Liu JY, Stevens CE, Coutinho RA, Buchbinder SP, Katz MH: Progression of human immunodeficiency virus type 1 infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1077-1087.
- (96) Ho DD, Moudgil T, Alam M: Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1621-1625.
- (97) Ho DD, Schooley RT, Rota TR et al.: HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man. *Science* 1984; 226: 451-453.
- (98) Ho DD: Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333: 450-451.
- (99) Hoffmann CJ et al: Antiretroviral therapy using zidovudine, lamivudine and efavirenz in South Africa: tolerability and clinical events. *AIDS* 2008; 22(1): 67-74.
- (100) Holmberg SD, Horsburgh CR, Ward JW, Jaffe HW: Biological factors in the sexual transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1989; 160 : 116-125.

- (101) Hooper E: Aids and the Polio Vaccine. London Review of Books 2003; 25: No 7.
- (102) Hoxie JA, Alpers JD, Rackowski JL et al.: Alterations in T4 (CD4) protein and mRNA synthesis in cells infected with HIV. Science 1986; 234: 1123-1127.
- (103) Huet T, Cheynier R, Meyerhans A, Roelants G, Wain-Hobson S: Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. Nature 1990; 345: 356-359.
- (104) Janeway C: MIs: make a little sense. Nature 1991; 349: 459-461.
- (105) Jäger H, Jersild C, Emmanuel JC: Safe blood transfusions in Africa. AIDS 1991; 5: 163-168.
- (106) John M, McKinnon EJ, James IR, et al.: Randomized, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to Combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. JAIDS 2003; 33: 29-33.
- (107) John M, Moore CB, James IR, et al.: Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. AIDS 2001; 15: 717-723.
- (108) Johnson JA, Li JF, Morris L, et al.: Emergence of drug-resistant hiv-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. J Infect Dis 2005 ; 192 : 16-23.
- (109) Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al.: Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. N Engl J Med 2004; 351: 229-240.
- (110) Joyce T. Au et al: Access to adequate nutrition is a major potential obstacle to antiretroviral adherence among HIV-infected individuals in Rwanda. AIDS 2006; 20(16): 2116-2118.
- (111) Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, et al.: Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? Antivir Ther 2005; 10: 489-498.
- (112) Kaufmann GR, Furrer H, Ledergerber B, et al.: Characteristics, determinants, and clinical relevance of CD4 T cell recovery to <500 cells/microL in HIV type 1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005 ; 41: 361-372.
- (113) Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al.: The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS 1998; 12: 9-14.
- (114) Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al.: Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. AIDS 1998; 12: 2031-2039.
- (115) Klaassen RJ, Goldschmeding R, Dolman KM et al.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection. Clin Exp Immunol 1992; 87: 24-30.

-
- (116) Kohl N, Emini E, Schleif W, Davis L, Heimbach J, Dixon R, Scolnick E, Sigal I: Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4648-4690.
- (117) Kohl N, Emini E, Schleif W et al.: Active human immunodeficiency virus protease is required for virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4686-4690.
- (118) Kojouharoff G, Ottmann OG, von Briesen H, Geissler G, Rübsamen-Waigmann H, Hoelzer D, Ganser A: Infection of granulocyte/monocyte progenitor cells with HIV-1. *Res Virol* 1991; 142: 151.
- (119) Korber B, Muldoon M, Theiler J et al.: Timing the origin of the HIV-1 pandemic. *Programs and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* 2000; Abstract L5.
- (120) Kowalski M, Ardman B, Basiripour L et al.: Antibodies to CD4 in individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3346-3350.
- (121) Krawczyk C et al: Delayed access to HIV diagnosis and care: special concerns for the southern States. *AIDS Care* 2006; 35(1): 35-44.
- (122) Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al.: Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-2185.
- (123) Lange JMA, Parry JV, De Wolf F, Mortimer PP, Goudsmit J: Diagnostic value of specific IgM antibodies in primary HIV infection. *AIDS* 1988; 2: 31-35.
- (124) Laurent C et al: Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004; 364: 29-34.
- (125) Laurent C et al: Tolerability and Effectiveness of First-Line Regimens Combining Nevirapine and Lamivudine plus Zidovudine or Stavudine in Cameroon. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2008; 24(3): 393-399.
- (126) Layne SP, Merges MJ, Dembo M et al.: Factors underlying spontaneous inactivation and susceptibility to neutralization of human immunodeficiency virus. *Virology* 1992; 189: 695-714.
- (127) Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al.: Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186-2195.
- (128) Learmont JC: Immunologic and virologic status after 14 to 18 years of infection with an attenuated strain of HIV-1. A report from the Sydney Blood Bank Cohort. *N Engl J Med* 1999; 340(22): 1715-22.

- (129) Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al.: AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282: 2220-2226.
- (130) Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al.: Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 863-868.
- (131) Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al.: Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004; 364: 51-62.
- (132) Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al.: Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. *AIDS* 2000; 14: 2635-2642.
- (133) Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al.: Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002 ; 185: 471-480.
- (134) Libre JM, Domingo P, Palacios R, et al.: Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS* 2006; 20: 1407-1414.
- (135) Lindan C: Predictors of Mortality among HIV-infected Women in Kigali, Rwanda. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: 320-328.
- (136) Losina E et al: The independent effect of highly active antiretroviral therapy on severe opportunistic disease incidence and mortality in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. *Antiviral Therapy* 2007; 12: 543-551.
- (137) Lynn WS, Tweedale A, Cloyd MW: Human immunodeficiency virus (HIV-1) cytotoxicity: perturbation of the cell membrane and depression of phospholipid synthesis. *Virology* 1988; 163: 43-51.
- (138) MacDonell KB, Chimiel JS, Poggensee L, Wu S, Phair JP: Predicting progression to AIDS: combined usefulness of CD4 lymphocyte counts and p24 antigenemia. *Am J Med* 1990; 89: 706-712.
- (139) Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A: Duration of viral suppression in patients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV RNA level after 1 month of treatment. *J AIDS* 2000; 25: 36-43.
- (140) Manzila T, St Louis ME, Kamenga M et al: Interaction between maternal immune status and other maternal risk factors for perinatal HIV-1 transmission in Kinshasa, Zaire. 6th Conference on AIDS in Africa, Dakar 1991.

- (141) Martin A, Smith DE, Carr A, et al.: Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18: 1029-1036.
- (142) Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T: Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 71-75.
- (143) Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al.: An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.
- (144) Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al.: Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002; 3: 49-55.
- (145) McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al.: Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005; 19: 15-23.
- (146) McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, et al.: Improvement in lipoatrophy associated with HAART in HIV-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *CID* 2004; 38: 263-270.
- (147) McMahon et al.: Increased sexual risk behaviour and high HIV sero-incidence among drug-using low-income women with primary heterosexual partners. Abstract TuOrD1220. XV International AIDS Conference 2004.
- (148) Médecins Sans Frontières: MSF reports on progress and challenges of expanding AIDS treatment programs. Bangkok, 2004.
http://www.msf.org.hk/index.php?option=com_content&view=article&id=714:msf-reports-on-progress-and-challenges&lang=en
- (149) Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-1170.
- (150) Messou E et al: Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological success in West African adults. *Bull World Health Organization* 2008. 86(6): 435-442.
- (151) Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al.: Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1423-1430.
- (152) Miller V, Staszewski S, Boucher CA, Phair JP: Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 1997; 11: 157-164.
- (153) Ministère de la Santé, République du Rwanda: Manuel du prestataire 2005.

- (154) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al.: AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-296.
- (155) Mocroft et al: Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *The Lancet* 2003; 362: 22-29.
- (156) Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J: Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 198-200.
- (157) Moore DM, Hogg RS, Yip B, et al.: Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 288-293.
- (158) Morgan D: Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *BMJ* 2002; 324: 193-196.
- (159) Moss AR, Bacchetti P: Natural history of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 55-61.
- (160) Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al.: A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20: 2043-2050.
- (161) Munderi P, Prag E, Vella S: Safe and Effective Use of Antiretroviral Treatment in Adults With Particular Reference to Resource Limited Settings. *WHO/AIDS* 2000; 1-31.
- (162) Nahmias AJ, Weiss J Yao X et al.: Evidence for human infection with an HTLV-III LAV-like virus in Central Africa. *Lancet* 1986; 1: 1279-1280.
- (163) Nash et al: Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: a collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2008, 22: 2291-2302.
- (164) Ndeti D: Study on the assessment of the linkages between drug abuse, injecting drug abuse and HIV/AIDS in Kenya: a rapid situation assessment 2004. Nairobi, United Nations Office on Drugs and Crime 2004.
- (165) Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al.: Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J AIDS* 2005; 40: 404-412.
- (166) Nelson M et al: Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia and North America: 24 week results. Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles 2007, Abstr. 104aLB.
- (167) Noel Dzimmenani Mbirimtengerenji: Is HIV/AIDS Epidemic Outcome of Poverty in Sub-Saharan Africa? *Croat Med J.* 2007; 48: 605-617.

- (168) Palenicek J, Fox R, Margolick J et al.: Longitudinal study of homosexual couples discordant for HIV-1 antibodies in the Baltimore MACS study. *J Acq Immune Def Syn* 1992 ; 5: 1204-1211.
- (169) Pantaleo G, Graziosi C, Butini L et al.: Lymphoid organ function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9836-9842.
- (170) Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF et al.: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362: 355-358.
- (171) Papa S Sow et al: Implementation of an Antiretroviral Access Program for HIV-1-Infected Individuals in Resource-Limited Settings. Clinical Results from 4 African Countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(3): 262-267.
- (172) Parelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-1586.
- (173) Pauza CD, Galindo JE, Richman DD: Reinfection results in accumulation of unintegrated viral DNA in cytopathic and persistent human immunodeficiency virus type 1 infection of CEM cells. *J Exp Med* 1990; 172: 1035-1042.
- (174) Pavlakis GN, Felber BK: Regulation of expression of human immunodeficiency virus. *New Biol* 1990; 2: 20-31.
- (175) Peeters M, Honore C, Huet T et al.: Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 1989; 3: 625-630.
- (176) PEPFAR: The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief. 2007. Country Profile: Rwanda (2007); <http://www.pepfar.gov/press/81639.htm>
- (177) Peterson LR, Satten G, Dodd RY et al.: Current estimates of the infectious window period and risk of HIV infection from seronegative blood donations. 5th National Forum on AIDS, Atlanta 1992.
- (178) Phanuphak N et al: Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med* 2007; 8: 357-366.
- (179) Piatak M, Saag MS, Yang LC et al.: High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259: 1749-1754.
- (180) Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW et al.: Co-factors in male-female sexual transmission of HIV. *J Infect Dis* 1991; 162: 933-938.
- (181) Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al.: A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002; 7: 81-90

- (182) Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC: Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTKV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
- (183) Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al.: Predictors of optimal virological response to potent ART. *AIDS* 1999; 13: 1873-1880.
- (184) Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA: Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1988; 242: 1168-1171.
- (185) Puel J, Izopet J: Viral load and mother-to-infant HIV transmission. *Lancet* 1992; 340: 859.
- (186) Rana FS: Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 23-29.
- (187) Rich M, Farmer P: From rural HIV/AIDS care to comprehensive national rural health care plan. HIV and AIDS in Rwanda, Documenting Progress in HIV Response 2003-2007.
- (188) Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al.: Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 2293-2303.
- (189) Robert-Koch-Institut: HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts.
http://www.rki.de/cln_011/nn_334076/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/Eckdaten.html_nnn=true
- (190) Robinson P: Pharmacokinetic interaction between nevirapin and rifampicin. XIIth International Conference on AIDS. Geneva, Switzerland 1998.
- (191) Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *FASEB J* 1991; 5: 2382-2390.
- (192) Rosenberg ZF, Fauci AS: The immunopathogenesis of HIV infection. *Adv Immunol* 1989; 47: 377-431.
- (193) Ryder RW, Temmerman M: The effect of HIV-1 infection during pregnancy and the perinatal period on maternal and child health in Africa. *AIDS* 1991; 5: 75-85.
- (194) Saag MS: Natural history of HIV-1 disease. *Textbook of AIDS medicine* 1994; 45-51.
- (195) Sabin SA et al: Pitfalls of assessing hepatotoxicity in trials and observational cohorts. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 56-64.
- (196) Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al.: Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191: 825-829.

-
- (197) Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984; 224: 506-508.
- (198) Schooley R et al: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of antiretroviral experienced patients. 40th ICAAC, Toronto 2000, Abstr. 672.
- (199) Schupbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC: Serological analysis of a sub group of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-II) associated with AIDS. *Science* 1984; 224: 503-505.
- (200) Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP: Variant of Guillain-Barré syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 131-133.
- (201) Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al.: Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444.
- (202) Sodroski J, Goh WC, Rosen C, Campbell K, Haseltine WA: Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature* 1986; 322: 470-474.
- (203) Soeiro R, Rubinstein A, Rashbaum WK, Lyman WD: Maternofetal transmission of AIDS: frequency of human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid sequences in human fetal DNA. *J Infect Dis* 1992; 166: 699-703.
- (204) Somasundaran M, Robinson HL: Unexpectedly high levels of HIV-1 RNA and protein synthesis in a cytotoxic infection. *Science* 1988; 242: 1554-1557.
- (205) Spruance SL, Pavia AT, Mellors JW, et al.: Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Int Med* 1997; 126: 355-363.
- (206) Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al.: A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000; 14: 1591-1600.
- (207) Stanley SK, Kessler SW, Justement JS, Schnittman SM, Greenhouse JJ, Brown CC, Musongela L, Musey K, Kapita B, Fauci AS: CD34+ bone marrow cells are infected with HIV in a subset of seropositive individuals. *J Immunol* 149, 689 (1992)
- (208) Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al.: Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *NEJM* 1999; 341: 1865-1873.

- (209) Stein DS, Korvick JA, Vermund SH: CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 1992; 165: 352-363.
- (210) Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al.: Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 2000; 20: 295-307.
- (211) Strebel K: Virus-host interactions: role of HIV proteins Vif, Tat, and Rev. *AIDS* 2003; 17(4): 25–34.
- (212) Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
- (213) Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD: Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-189.
- (214) Torre D, Tambini R, Speranza F: Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 113-121.
- (215) TRAC: Treatment and Research AIDS Center. TRAC Annual Report 2006, http://www.tracrwanda.org.rw/reports_pdf/TRAC_RAPPORT_ANNUEL_TRAC_2006.pdf
- (216) Tuliza M, Manoka AT, Nzila N et al.: The impact of STD control and condom promotion on the incidence of HIV in Kinshasa prostitutes. 7th International Conference on AIDS 1991.
- (217) Tweya H et al: Switching to second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: comparison of programmes with and without viral load monitoring. *AIDS* 2009; 23(14): 1867-74.
- (218) UNAIDS: Die AIDS-Epidemie. Statusbericht: Dezember 2006. http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_de.pdf
- (219) UNAIDS: Rwanda: Follow-up to the declaration of commitment on HIV/AIDS. Reporting period: January 2003 – December 2005 (2006). http://data.unaids.org/pub/Report/2005/2006_country_progress_report_rwanda_en.pdf
- (220) United Nations Development Programme: Human Development Report 2006.
- (221) US Centers for Disease Control and Prevention: A Glance at the HIV/AIDS epidemic. April. Atlanta, Centres for Disease Control and Prevention 2006. <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/At-A-Glance.htm>
- (222) US Centers for Disease Control and Prevention: Twenty-five years of HIV/AIDS-United States, 1981–2006. *MMWR* 2006; 55: 588–605.

- (223) Van Cutsem G et al: Regimen durability and tolerability to 35-month duration of ART in Khayelitsha, South Africa. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Alexandria, Foundation for Retrovirology and Human Health.
- (224) Van de Perre, Lepage P, Homsy J, Dabis F: Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus by breast milk: presumed innocent or presumed guilty? *Clin Infect Dis* 1992; 15: 502-507.
- (225) Van de Perre, Simonon A, Msellati P et al.: Postnatal transmission of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers. *N Engl J Med* 1991; 325: 593-599.
- (226) Van der Sande MA: Body Mass Index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37:1288-94.
- (227) Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al.: Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15: 2407-2414.
- (228) Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253-1263.
- (229) Varmus H, Brown P: Retroviruses. American Society for Microbiology 1989; 53-108.
- (230) Varmus H, Swanstrom: Replication of retroviruses. Cold Spring Harbor Laboratory 1985; 75-134.
- (231) Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen T, Chevenne D, Capeau J, Rozenbaum W: Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999; 25: 225-232.
- (232) Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA et al.: Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-949.
- (233) Wakeford C et al: Long-term Efficacy and Safety of Emtricitabine in HIV+ Adults Switching from a Lamivudine Containing HAART Regimen. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Abstract 550.
- (234) Walensky RP et al.: The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 194: 11–19.
- (235) Walli R, Herfort O, Michl G, Demant T, Jäger H, Dieterle C, Bogner J, Landgraf R, Goebel F: Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV1-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 167-173.

- (236) Wolbers M, Battegay M, Hirschel B, et al.: Predictors for CD4 cell count increase for patients with sustained viral load suppression within 1 year after starting cART: The Swiss HIV cohort study 2007. Abstract 518.
- (237) World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access. Geneva: World Health Organization 2006.
- (238) World Health Organization Global Programme on AIDS: Consensus statement from the WHO/UNICEF consultation on HIV transmission and breastfeeding. Wkly Epidemiol Rec 1992; 67: 177-179.
- (239) World Health Organization Global Programme on AIDS. Current and future dimensions of the HIV/AIDS pandemic: a capsule summary. World Health Organization, Geneva 1992.
- (240) World Health Organization Global Programme on AIDS: Weekly Epidemiol Rec 1991; 66: 353-357.
- (241) World Health Organization: Progress on Global Access to HIV Antiretroviral Therapy: An Update on "3 by 5". Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
- (242) World Health Organization: Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach, 3 by 5, 1st ed. Geneva, Switzerland; 2002.
- (243) World Health Organization: Summary country profile for HIV/AIDS treatment scale-up 2005. http://www.who.int/hiv/HIVCP_RWA.pdf
- (244) World Health Organization/UNAIDS: Progress in scaling up access to HIV treatment in low and middle-income countries. Fact Sheet. Geneva 2006.
- (245) World Health Organization: WHO expert consultation on cotrimoxazole prophylaxis in HIV infection. WHO technical report series. WHO/HIV/2006.01. www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctxprophylaxismeeting.pdf
- (246) Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al.: Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or NNRTIs: indirect comparison of controlled trials. BMJ 2004; 328: 249.
- (247) Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen IS: HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990; 61: 213-222.
- (248) Zagury D, Bernard J, Leibowitch J et al.: HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS. Science 1984; 226: 449-451.
- (249) Zou YR et al.: Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. Nature 1998; 393: 595-599.

VI Danksagung

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernd Salzberger. Ohne seine Bereitschaft, mich bei der Realisierung der Dissertation wissenschaftlich zu unterstützen, hätte sich die Idee zur Durchführung der vorliegenden Studie nicht in die Tat umsetzen lassen.

Dr. Louise und Dr. Caleb King, die durch ihre praktische Arbeit schon seit vielen Jahren die medizinische Ausbildung und Patientenbetreuung in Shyira vorantreiben, haben auch meine Arbeit in vielerlei Weise bereichert, insbesondere bei der Erstellung des Fragebogens erhielt ich hilfreiche Ideen.

Dem gesamten medizinischen Personal sowie allen beteiligten Patienten an den Krankenhäusern in Shyira und Gisenyi danke ich für ihre Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt meiner Übersetzerin Umutesi Jeanne, die mir mit viel Einfühlungsvermögen und Geduld bei den Patienteninterviews zur Seite stand und die mir durch ihre Offenheit und Ehrlichkeit half, die faszinierende Kultur Ruandas besser kennenzulernen.

Pater Hermann Schulz danke ich für seine Gastfreundschaft in Musha, die ich während meines Aufenthaltes in Ruanda wiederholt genießen durfte. Seinem Einsatz für die Bevölkerung Ruandas, insbesondere für die vielen Waisen, die in umudugudu ein neues Zuhause gefunden haben, gilt mein tiefster Respekt.

Dem Ehepaar Lusi in Goma sowie Iris und Matthias Kohls danke ich ebenfalls für ihre Gastfreundschaft.

Mein Dank gilt außerdem meiner Freundin Blandine Umuraza sowie Claudine und deren Familie, die mich in Kigali so herzlich aufgenommen haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern und Großeltern und meinem Bruder Patrick bedanken, die mich auf vielfältige Art und Weise während meiner gesamten Ausbildung unterstützt und begleitet haben. Ohne ihr Vertrauen und ihren Zuspruch hätte ich weder meine Doktorarbeit noch meine schulische und medizinische Laufbahn in dieser Art und Weise realisieren können.

VII Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name:	Susanne Theresia Dürr
Geburtsdatum:	28.01.1983
Geburtsort:	Parsberg
Familienstand:	Ledig

Schulbildung:

1989 – 1993	Grundschule Velburg
1993 – 2002	Gymnasium Parsberg
Februar – Mai 1998	Teilnahme am Schüleraustauschprogramm nach Melbourne, Australien
Juli 2002	Abitur

Universitätsausbildung:

2002 – 2004	Vorklinische Ausbildung an der Universität Regensburg Ärztliche Vorprüfung
2004 – 2009	Klinische Ausbildung an der Universität Regensburg
2008 – 2009	Praktisches Jahr: Klinikum der Universität Regensburg Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg Amala Institute of Medical Sciences, University of Calicut, Indien Inselspital Bern, Schweiz Klinikum der Universität UCSD, San Diego, Kalifornien, USA Hospital for Sick Children, University of Toronto, Kanada
2009	2. Ärztliche Prüfung

Assistenzarztausbildung:

Seit 09/2009	Im Fach Pädiatrie am Klinikum St-Hedwig, Barmherzige Brüder, Regensburg
--------------	---

Soziales Engagement:

Seit 2006	Gründungsmitglied des gemeinnützigen Vereins „Förderkreis Ruanda e.V.“ zur Vermittlung von Patenschaften und Finanzierung von Schulgeldern für Straßenkinder in Kigali, Ruanda
-----------	---